LEHRBUCH DER PHARMAKOLOGIE

VON E. POULSSON

ACHTE AUFLAGE

LEHRBUCH DER
PHARMAKOLOGIE

FÜR ÄRZTE UND STUDIERENDE

VON

E. POULSSON

PROFESSOR DER PHARMAKOLOGIE AN DER UNIVERS. OSLO

DEUTSCHE ORIGINAL-AUSGABE BESORGT
VON DR. MED. FRIEDRICH LESKIEN, LEIPZIG
MIT EINER EINFÜHRUNG VON

WALTHER STRAUB

PROFESSOR DER PHARMAKOLOGIE
AN DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN

ACHTE AUFLAGE

MIT 39 FIGUREN

1 9 2 8

VERLAG VON S. HIRZEL
LEIPZIG

VERLAG VON H. ASCHEHOUG & CO.
OSLO

Eine englische Ausgabe ist bei William Heinemann, Ltd., London W. C. 2, und eine spanische bei Editorial Labor, S. A., Barcelona, erschienen.

Printed in Germany.

Zur Einführung.

Das Poulssonsche Lehrbuch ist in den skandinavischen Ländern durch zwei in kurzer Zeit sich folgende Auflagen erprobt und bewährt; seiner besonderen Vorzüge halber dürfte es auch berufen sein, im pharmakologischen Unterricht an unseren Hochschulen ein wertvolles Lehrmittel, den deutschen Ärzten ein befriedigender Berater zu werden.

Seine besonderen Vorzüge liegen m. E. in der glücklichen Art der Verknüpfung von Theorie und Praxis und ganz speziell in den praktischen Kapiteln des Buches, in denen der Anwendungsbereich, die Leistungsfähigkeit der Arzneimittel aus den vorher in scharfen Umrissen gegebenen Resultaten experimentell-pharmakologischer Forschung kritisch abgeleitet und begrenzt wird. Dem in ärztlicher Praxis tätigen „Theoretiker" Poulsson ist es besonders gegeben, hier richtig abzuwägen. Eine didaktisch geschickte Breite der Darstellung macht den Inhalt des Buches für den Lesenden und Lernenden zu einem leicht assimilierbaren.

Auch dem Lehrer der Pharmakologie dürfte ein Buch nicht unerwünscht sein, das bei der knappen, verfügbaren Zeit den Unterricht zu entlasten imstande ist. Das so vielseitige Experiment unseres Faches, des Grenzgebiets, ist nicht durch das Wort zu ersetzen, der Student muß es erleben, denn hier, wie sonst kaum irgendwo, muß ihm klar werden, warum er Chemie, Physiologie und Pathologie gelernt hat. Die Zeit, die ein in seinem praktischen Teile breites und verlässiges Lehrbuch hier sparen läßt, kommt im Unterrichte dem Experiment zugute.

Ich selbst verspreche mir gerade in dieser Richtung von dem Poulssonschen Buche Gewinn.

Freiburg i/Br., im September 1909.

Walther Straub.

Vorwort zur ersten Auflage.

Mit diesem Lehrbuch der Pharmakologie will der Verfasser Ärzten und Studierenden ein Werk bieten, das, ohne den Umfang und die Vollständigkeit eines Handbuches zu besitzen, den Stoff etwas eingehender behandelt als die jetzt oft benutzten, namentlich in therapeutischer Hinsicht sehr kurz gefaßten Lehrbücher. Eine umfänglichere Darstellung der Lehre von den Wirkungen und der Anwendung der Arzneimittel ist aus mehreren Gründen wünschenswert. Der Student muß sich eine einigermaßen gründliche Kenntnis der Waffen erwerben, die er in seinem künftigen Berufe täglich anzuwenden hat, und für den praktischen Arzt ist es wichtig, daß er imstande ist, dem ständig wachsenden Strom von neuen Arzneimitteln, die mit hartnäckiger Reklame um seine Gunst werben, mit Kritik zu begegnen. Im Hinblick darauf sind in vorliegendem Buche verschiedene allgemeine Übersichten eingeschaltet, und bei mehreren Gruppen von Arzneimitteln sind die Verhältnisse zwischen dem chemischen Bau der Körper und ihrer Wirkung auf den Organismus, soweit man bisher darüber unterrichtet ist, auseinandergesetzt. Eine solche Kenntnis hat nicht allein theoretisches Interesse, sondern auch praktische Bedeutung in einer Zeit, wo der Arzneischatz sich nicht mehr durch zufällige Funde vermehrt, sondern hauptsächlich durch synthetische Mittel, die in der Absicht hergestellt werden, mit Hilfe einer bestimmten chemischen Konstitution eine bestimmte Wirkung zu erreichen.

Bei der Ausarbeitung sind außer der Zeitschriftenliteratur auch eine große Anzahl Lehrbücher und Handbücher benutzt worden. In vielen Kapiteln stützt sich die Darstellung, wie in mehreren anderen neueren Lehrbüchern, hauptsächlich auf Schmiedebergs klassisches Werk: „Grundriß der Pharmakologie". Als eines der häufigst benutzten Hilfsmittel ist auch Cushnys ausgezeichnetes Textbook of Pharmacology and Therapeutics zu erwähnen. Mehrere Rezeptformeln sind Penzoldts Lehrbuch der klinischen Arzneibehandlung entlehnt.

Zu großem Dank ist der Verfasser Herrn Professor W. Straub verpflichtet, der die Güte hatte, das ganze Buch in der Korrektur durchzusehen, und zahlreiche kritische Bemerkungen gemacht und wertvolle Ratschläge erteilt hat, die der Verfasser gern befolgt hat.

Auch dem Übersetzer, Herrn Dr. F. Leskien, ist der Verfasser für das große Interesse und die Arbeit, die er dem vorliegenden Lehrbuche gewidmet hat, Dank schuldig.

Kristiania, September 1909. **E. Poulsson.**

Vorwort zur zweiten Auflage.

In der vorliegenden Auflage ist der Stoff an einigen Stellen anders geordnet als in der ersten Auflage und der Verfasser hat sich nach bestem Vermögen bemüht, eine Auswahl unter den noch immer in überflüssiger Menge strömenden neuen Mitteln zu treffen, aber im übrigen sind größere Änderungen nicht vorgenommen worden. Durch Weglassen einer Anzahl älterer oder wenig gebrauchter Mittel hat es sich vermeiden lassen, den Umfang des Buches zu vergrößern.

Bezüglich der Dosierung ist Ewald-Heffter, Handbuch der Arzneiverordnungslehre (Berlin 1911), oft zu Rate gezogen worden.

Warmen Dank schuldet der Verfasser Herrn Professor W. Straub, der ihm auch bei der zweiten Auflage sehr wertvollen Beistand geleistet hat.

Kristiania, Oktober 1912. **E. Poulsson.**

Vorwort zur achten Auflage.

Der Verfasser hat sich in der neuen Auflage bemüht, den Fortschritten der Pharmakologie zu folgen. Hinzugefügt sind eine Anzahl neuer Illustrationen.

Oslo, April 1928. **E. Poulsson.**

Inhaltsverzeichnis.

Einleitung.

Einteilung des Stoffes.

Die aus allen Naturreichen stammenden Rohstoffe, die künstlich dargestellten Produkte und reinen Substanzen, mit denen sich die Arzneimittellehre zu beschäftigen hat, sind so mannigfaltig an Zahl, ihre Beschaffenheit ist so verschiedenartig und ihre Wirkung oft so zusammengesetzt, daß es schwierig ist, eine einfache und übersichtliche Klassifikation des großen Materials zu geben. Wie sehr dies der Fall ist, lehrt ein Blick auf die verschiedenen Lehrbücher des Faches; man sieht, daß die Einteilung in der verschiedensten Weise variiert, und daß fast jeder Autor sein eigenes System konstruiert. Einzelne haben es ganz aufgegeben, eine rationelle Systematik zu finden und folgen einfach dem Alphabet. Ferner hat die *naturhistorische Einteilung*, die die Arzneimittel nach den Pflanzen- und Tierfamilien usw. ordnet, aus denen sie stammen, ihre Anhänger gehabt. Es leuchtet ein, daß solche Systeme nicht zufriedenstellend sind. Ein anderes Prinzip, das man in neueren Werken häufig trifft, ist das *chemische*, das die Arzneimittel streng nach ihrer Stellung im chemischen System ordnet. Dieses Vorgehen hat zwar vieles für sich, ist aber zur Zeit nur unvollkommen durchführbar, schon weil viele Arzneimittel gleichzeitig weit verschiedene Substanzen enthalten und bei andern die wirksamen Bestandteile chemisch noch nicht klassifizierbar sind. Ferner steht die Wirkung in keineswegs fester Beziehung zur chemischen Stellung. Mannit z. B. ist ein Alkohol, gehört aber in pharmakologischer Hinsicht zu den salinischen Abführmitteln und wirkt ebensowenig berauschend, wie der gewöhnliche Alkohol abführend wirkt. Die *therapeutische Einteilung*, die die Arzneimittel ausschließlich nach ihrer Verwendung bei Krankheiten ordnet, ist naheliegend und vielfach benutzt, aber auch nicht befriedigend. Ein und dasselbe Mittel, das zu verschiedenen Zwecken gebraucht wird, muß in diesem System an verschiedenen Orten besprochen werden, so das Coffein unter Herz- und Nierenmitteln, und sehr oft werden Substanzen, deren Wirkung grundverschieden ist, vereinigt, nur weil der therapeutische Effekt

gleichsinnig erscheint. In der Gruppe Diuretika werden die heterogensten Substanzen zusammengestellt, die nur das gemeinsam haben, daß sie eine vermehrte Diurese hervorrufen, während es für den Patienten sehr oft nicht gleichgültig ist, auf welche Weise man dieses Resultat zu erreichen sucht. Ein solches System gibt zu wenig Übersicht über die innere Verwandtschaft und die eigene Natur der Mittel und verführt zu schematischer Anschauung und Behandlung.

Einen bedeutenden Fortschritt in der Richtung einer vollkommeneren Ordnung repräsentieren die sogenannten *pharmakologischen Systeme*. Diese suchen die verschiedenen Mittel in natürliche Gruppen nach ihren charakteristischen Grundwirkungen zu bringen, in derselben Art wie die moderne Zoologie und Botanik Tiere und Pflanzen nach ihrer inneren Verwandtschaft ordnet, ohne Rücksicht auf oberflächliche Verschiedenheiten und Ähnlichkeiten. In der Strychningruppe werden die Körper zusammengestellt, deren vorherrschende Wirkung es ist, die Reflexerregbarkeit zu erhöhen und Krämpfe hervorzurufen, um das Kokain als Mittelpunkt gruppieren sich die Substanzen, die eine lähmende Wirkung auf die sensiblen Nerven haben, um das Curarin diejenigen Gifte, die einen entsprechenden Einfluß auf die Endausbreitungen der motorischen Nerven besitzen, in demselben Kapitel wie Chloroform und Alkohol werden die chemischen Verbindungen behandelt, deren Charakteristikum ist, daß sie in besonderer, für alle Mitglieder der Gruppe typischer Weise auf bestimmte Teile des Zentralnervensystems wirken, so daß sie Schlaf und Narkose hervorrufen usw. In ein solches System lassen sich die neuen Substanzen, die fortwährend den Arzneischatz vermehren, in der Regel unschwer einordnen, wie es auch nicht leicht durch wechselnde therapeutische Strömungen verändert wird. Es wird ohne nähere Erklärung leicht verständlich sein, daß die vollständige Durchführung der Einteilung des überwältigenden und ungleichartigen Materials in natürliche pharmakologische Gruppen oder Familien auf Schwierigkeiten stößt. Dies gilt namentlich für die Arzneimittel, die nicht reine Verbindungen sind, sondern Rohprodukte oder Drogen, wie z. B. Blätter, Rinden, Wurzeln usw., deren Wirkungen von einer bunten Mischung bisweilen wenig bekannter Stoffe abhängen. Für solche Mittel müssen oft rein praktisch-therapeutische Gesichtspunkte bei der Klassifikation zu Hilfe genommen und Gruppen aufgestellt werden, die wenig homogen sind (z. B. vegetabilische Abführmittel).

In diesem Buche soll in allem wesentlichen dem zuerst von Buchheim aufgestellten, von Schmiedeberg weiter entwickelten pharmakologischen System gefolgt werden. Die wenigen Hauptabteilungen, in die der Stoff eingeteilt ist, sind folgende:

I. *Organische, nach Resorption wirksame Mittel.*
II. *Organische, lokal wirkende Mittel.*
III. *Salze der leichten Metalle, Alkalien, Säuren, Halogene, Oxydationsmittel u. a.*
IV. *Schwere Metalle.*
V. *Fermente und Nährstoffe. Vitamine.*
VI. *Antitoxine und Bakterienprodukte. Unspezifische Therapie.*

Die erste große Abteilung, zu der viele der wichtigsten Heilmittel und Gifte gehören, umfaßt organische Substanzen, die sich durch resorptive Wirkungen zumeist auf das Nerven- und Muskelsystem auszeichnen, während lokale Wirkungen ganz fehlen oder in den Hintergrund treten. Verschiedene der hierhin gehörenden Substanzen wirken selbst in geringer Menge schädlich auf lebende Zellen beliebiger Differenzierung und werden deshalb oft als Protoplasmagifte bezeichnet.

Zur zweiten Hauptabteilung gehören zahlreiche organische Arzneimittel, die im wesentlichen lokal, d. h. am Ort ihrer Applikation wirken, während die resorptiven Wirkungen unbedeutend sind oder jedenfalls nicht praktisch verwertet werden. Manche von diesen Mitteln wirken jedoch nicht nur an der Applikationsstelle, sondern auch an dem Ort, wo sie ausgeschieden werden; während sie im Blut in zu verdünntem Zustande zirkulieren, als daß sie einen Einfluß ausüben könnten, erreichen sie dort wieder eine genügende Konzentration. Sie lassen sich mit dem galvanischen Strom vergleichen, der dort, wo er durch die Elektroden in den Körper ein- und wieder austritt, eine große Dichte besitzt, sich jedoch im Körper in unzählige Stromschleifen spaltet.

Die dritte und vierte Hauptgruppe enthalten die anorganischen Körper. Von den organischen Verbindungen, bei denen im allgemeinen die ganzen, unveränderten Moleküle wirken, unterscheiden sich die anorganischen dadurch, daß sie im Körper einer fast totalen elektrolytischen Dissoziation unterworfen sind und mit ihren Dissoziationsprodukten zur Wirkung kommen.

Als fünfte Abteilung sind Verdauungsfermente, Nährstoffe und Vitamine aufgeführt. Mit ihnen befaßt sich die Pharmakologie nur insoweit, als sie sich an die eigentlichen Arzneimittel anschließen, zum Zwecke therapeutischer Benutzung angefertigt und in bestimmten Dosen verordnet werden.

Der sechste Abschnitt handelt von Antitoxinen und Bakterienprodukten, die eine spezifische Wirkung auf bestimmte Infektionskrankheiten haben. Scheinbar diametral entgegengesetzt, aber doch durch analoge Reaktionen wirksam, sind die Mittel, die bei der modernen „unspezifischen“ Therapie verwendet werden. Sie werden am Schluß besprochen werden.

I. Organische, nach Resorption wirksame Mittel.

1. Narkotika der Fettreihe.

Allgemeine Charakteristik.

Unzählige Verbindungen der Fettreihe (*Methanderivate*) zeigen, sofern sie vom Darmkanal her resorbiert werden oder bei gewöhnlicher Temperatur flüchtig sind und dann in Gasform durch die Lungen aufgenommen werden können, eine gleichartige Wirkung auf den Organismus, die darin besteht, daß sie die *Abschnitte des Zentralnervensystems in bestimmter Weise und Reihenfolge lähmen.*

Zuerst wird das *Großhirn* gelähmt — in manchen Fällen nach einem vorhergehenden Aufregungsstadium; es tritt Benommenheit, Bewußtlosigkeit, Schlaf ein, und die spontanen Bewegungen hören auf. Die Schmerzempfindung bleibt erhalten, solange das Bewußtsein vorhanden ist. Hierdurch unterscheiden sich die Substanzen der Fettreihe scharf vom Morphin, das gleichfalls das Großhirn lähmt, aber in anderer Weise, indem nämlich die Schmerzempfindung abgestumpft wird oder erlischt, während die übrigen Gehirnfunktionen noch beinahe intakt sind.

Dann entwickelt sich die Lähmung des *Rückenmarks,* dadurch charakterisiert, daß auch die Reflexbewegungen aufhören, und endlich erstreckt sich die Wirkung auf das *verlängerte Mark:* alle Gefäße erschlaffen, und die Respiration wird schwächer oder hört auf. Zuletzt erlischt auch die Herztätigkeit.

Von diesem Schema können verschiedene Abweichungen vorkommen, aber die Grundzüge bleiben doch immer dieselben. Die Lähmung der Abschnitte des Zentralnervensystems in der Reihenfolge: Gehirn, Rückenmark, verlängertes Mark, ist bei all diesen Substanzen das beständig wiederkehrende Thema, nur darin variiert, daß die genannte Reihenfolge nicht immer streng eingehalten wird, sondern daß die Wirkung gleichzeitig mit der beginnenden Hirnnarkose sich auch in andern Gebieten des Zentralnervensystems zeigen

kann. Namentlich tritt die Gefäßerweiterung bei vielen Substanzen sehr zeitig auf. Auch das Herz kann in einem frühen Stadium gefährdet sein.

Die Brauchbarkeit der Verbindungen in therapeutischer Hinsicht hängt davon ab, ob ihre Wirkung auf die verschiedenen Abschnitte des Zentralnervensystems gut abgegrenzt ist, so daß zwischen den Dosen, die notwendig sind, um die angestrebte Wirkung auf Gehirn oder Rückenmark zu erreichen, und denen, die durch Lähmung der wichtigen Zentren des verlängerten Markes und der Regulation des Kreislaufes das Leben gefährden, ein genügend großer Spielraum ist. Der Spielraum zwischen diesen beiden Grenzen heißt die *therapeutische Wirkungsbreite des Mittels*. Unter Dosen darf man in dieser Verbindung nicht immer die absolute Menge verstehen, sondern was die flüchtigen Substanzen anlangt, die Konzentration der Dämpfe, die erforderlich ist, um eine bestimmte Stufe in der Wirkung zu erreichen. Eine Reihe Forscher haben unabhängig voneinander festgestellt, daß die für eine ungefährliche Narkose eben hinreichende Konzentration von Äther und Chloroform für den Menschen etwa dieselbe ist wie für die verschiedensten Vertreter der Tierreihe. Daraus geht hervor, daß die Wirkung dieser Substanzen auf das Nervensystem in keinem Verhältnis zur Entwicklung des Gehirns steht, wieder im scharfen Gegensatz zum Morphin, das um so stärker wirkt, je höher man in der Tierreihe hinaufkommt, so daß Dosen, die für kleine Säugetiere ganz ungefährlich sind, den Menschen töten.

Von ausschlaggebender Bedeutung für die narkotische Wirkung sind die in den Verbindungen enthaltenen Kohlenwasserstoffreste. Durch die Einführung anderer Gruppen oder einzelner Elemente kann die Wirkung in verschiedener Richtung modifiziert werden. Die Halogene Chlor und Brom verstärken die narkotischen Eigenschaften, machen aber gleichzeitig die Substanzen gefährlicher für Herz und Gefäße sowie für den Stoffwechsel. Das unschuldige Sumpfgas CH_4 wird durch Aufnahme von Chlor zu Chloroform, $CHCl_3$, das wenig wirksame Äthan, C_2H_6, zu dem narkotischen Äthylchlorid, C_2H_5Cl, und der schwach wirkende Aldehyd, CH_3COH, zu dem sehr wirksamen Chloral, CCl_3COH. Führt man einen Ammoniakrest ein, so findet bisweilen das Umgekehrte statt; die Wirkung wird in jeder Hinsicht abgeschwächt, und die Respiration scheint oft sogar an Tiefe zuzunehmen. Die Gruppe O—NO (Nitrit) läßt die narkotische Wirkung vollständig in den Schatten treten vor der eigentümlichen gefäßerweiternden Wirkung, die ihr anhaftet, gleichgültig, ob sie an ein Alkoholradikal wie im Amylnitrit oder an ein Metall wie im Natriumnitrit gebunden ist.

Entscheidend für die Wirkung ist es jedoch nicht allein, daß bestimmte Atomgruppen oder Elemente vorhanden sind, sie müssen auch in einer bestimmten Anordnung oder räumlichen Stellung zueinander stehen, die dem ganzen Molekül seinen Charakter verleiht. So wirkt das Trimethylamin, $N(CH_3)_3$, trotz der vielen Kohlenwasserstoffgruppen nicht narkotisch, sondern schließt sich den Ammoniakverbindungen an, zu denen es seiner Konstitution nach gehört. Die Gesetze, die sich hier geltend machen, sind leider noch wenig bekannt. Mancher mit Mühe hergestellte Körper hat ganz andere Wirkungen gezeigt, als vorausgesetzt, und die Gründe, warum die eine Verbindung narkotisch wirkt, die andere nicht, sind in vielen Fällen ebenso dunkel wie die Ursache des Schlafes, der physiologischen Narkose.

Was zahlreiche Untersuchungen bisher zutage gefördert haben, ist im wesentlichen folgendes:

Von den **Kohlenwasserstoffen** scheint Methan fast unwirksam zu sein, während Pentan und Oktan als Betäubungsmittel für kürzere Operationen empfohlen worden sind, ohne jedoch weiteren Beifall zu finden. Äthan ist nach amerikanischen Erfahrungen sehr brauchbar (vgl. S. 28). Unter den ungesättigten Kohlenwasserstoffen ist Pental, $(CH_3)_2 = C = CH - CH_3$, als Anästhesierungsmittel versucht. Das technisch wichtige Acetylen, $CH \equiv CH$ und das Äthylen $CH_2 - CH_2$ wirken ebenfalls narkotisch. Die höheren, unlöslichen und nicht flüchtigen Paraffine sind ganz indifferent.

Die einwertigen **Alkohole,** die sich von den Kohlenwasserstoffen dadurch ableiten, daß ein H durch OH ersetzt ist, sind sehr aktiv, und die Wirksamkeit steigt im Anfang mit der Anzahl der Kohlenstoffatome: Methylalkohol ist schwächer als Äthylalkohol, und dieser wieder steht hinter den Alkoholen mit 3 bis zu 5 C zurück. Mit höherem Kohlenstoffgehalt nimmt die Löslichkeit und damit die Wirkung ab. Während aber ein Hydroxyl die Wirksamkeit bedingt, wird sie abgeschwächt oder verschwindet völlig, wenn die Verbindung zwei oder mehr OH enthält (mehrwertige Alkohole).

Die **Äther** (Anhydride der Alkohole) sind noch wirksamer als die Alkohole — der gewöhnliche Äthyläther $C_2H_5 - O - C_2H_5$, ist das zur Zeit am meisten gebrauchte Betäubungsmittel. Wird in einem Äther eines der Alkoholradikale der Fettreihe durch ein aromatisches ersetzt, z. B. $C_2H_5 - O - C_6H_5$, so geht die Wirkung oft ganz in die der Benzolderivate über.

Die **Aldehyde** (die erste Oxydationsstufe der Alkohole) sind ebenfalls wirksam, wie der gewöhnliche Aldehyd, $CH_3 - COH$, und sein Polymerisationsprodukt, das bekannte Schlafmittel Paraldehyd, $(C_2H_4O)_3$, zeigen.

Weniger wirksam sind die **Ketone,** z. B. das gewöhnliche Aceton, $CH_3-CO-CH_3$. Der Ersatz einer der Kohlenwasserstoffgruppen der Fettreihe braucht nicht zum Verlust der charakteristischen Wirkungen zu führen. (Beispiel: das Schlafmittel Hypnon mit der Zusammensetzung $CH_3-CO-C_6H_5$).

Werden die Alkohole ganz zu **Säuren** oxydiert, so verschwindet praktisch gesprochen jede narkotische Wirkung, sie kann jedoch prinzipiell durch ein Halogen wiederhergestellt werden. Die höheren Fettsäuren sind inaktiv und gehören als Bestandteile der Fettarten zu den wichtigsten Nahrungsmitteln.

Die **zusammengesetzten Äther** und **Ester** (Anhydride von Alkohol und Säure) sind wirksam, z. B. Essigäther, $CH_3CO—O—C_2H_5$.

Theorie der Narkose. Über die Art, wie die Methanderivate Narkose hervorrufen, ist eine Reihe von Vermutungen aufgestellt worden.

Schon lange hat man die *Ursache der Narkose* in einer *Affinität der Narkotika* zu bestimmten Körperbestandteilen gesucht, namentlich zu den *fettähnlichen Stoffen oder Lipoiden, Lezithin, Cholesterin u. ähnl.*, die einen bedeutenden Teil der Nervensubstanz ausmachen. Ältere Forscher meinten, daß Chloroform, Äther usw., die gute Lösungsmittel für Lipoide sind, die Nervenzellen dadurch schädigen, daß sie ihnen einfach einen Teil ihres Fettes entziehen. Diese Anschauung ist unhaltbar, schon darum, weil die rasche Erholung nach der Narkose so tiefgreifende Veränderungen ausschließt. Eine modernere Form erhielt die „Lipoidtheorie" durch grundlegende Untersuchungen von Overton und H. H. Meyer (1889—1901), die umgekehrt ihr Augenmerk auf die Löslichkeit der Narkotika in den Lipoiden richteten. Der Letztgenannte ging von folgender Betrachtung aus: wenn die narkotische Wirkung der Methanderivate von ihrer Löslichkeit im Fett des Nervensystems abhängt, so muß die Stärke der Wirkung sich einerseits nach ihrer Affinität zu Fett (Lezithin, Cholesterin), anderseits nach der Affinität zu den übrigen Bestandteilen des Körpers, d. h. im wesentlichen zu Wasser, richten, das im Blut ja das resorbierbare Narkotikum zu den Nervenzentren transportiert. Um zu erfahren, ob eine solche Gesetzmäßigkeit bestände, wurde der *Teilungskoeffizient*, d. i. das Verhältnis, nach dem eine Substanz sich zwischen die zwei Lösungsmittel Fett und Wasser verteilt, für eine große Zahl der narkotisch wirkenden Methanderivate bestimmt, und hierbei trat meistens ein auffallender Parallelismus zwischen großem Teilungskoeffizienten (d. h. bedeutend größere Löslichkeit in Fett als in Wasser) und intensiver Wirkung zutage. Das Wesentliche bei der Narkose liegt also nach dieser Theorie nicht darin, daß Chloroform usw. den Nervenzellen Fett entziehen, sondern darin, daß die Narkotika in die Zellen eintreten, weil sie in den Lipoiden gelöst werden, und die Narkose ist demgemäß eine Folge der hierdurch verursachten Zustandsänderung der Zell-Lipoide und des ganzen Gefüges des Protoplasmas. Die Theorie hat sich als äußerst fruchtbar erwiesen und ist auch auf andere Wirkungen als nur die der narkotisierenden Mittel angewandt worden, scheint aber in ihrer ursprünglichen, exklusiven Form kaum aufrechterhalten werden zu können. Nach neueren Anschauungen werden die Narkotika nicht nur durch Lösung, sondern durch Adsorption (Loewe, Warburg

u. a.), und nicht nur an Lipoide, sondern auch an andere Zellkolloide gebunden. Bei allen solchen Veränderungen der lebenden Substanz, in welcher Weise sie auch erzeugt sein mögen, werden selbstverständlich alle Lebensprozesse der Zelle leiden; unter anderem wird der Gaswechsel der Zelle gestört, und ihr Sauerstoffverbrauch sinkt. Dies kann man indes kaum, wie dies eine andere Theorie (Verworn) tut, als Stütze für die Anschauung anführen, daß das Wesen der Narkose Sauerstoffmangel oder Asphyxie sei, sondern wird es in natürlicher Weise als ein den andern Ausfallserscheinungen beigeordnetes Symptom auffassen.

Wie gesagt, haben die Narkotika der Fettreihe im Prinzip alle die gleiche Wirkung; das äußere Bild gestaltet sich jedoch verschieden, je nach der Geschwindigkeit, mit der eine Verbindung in den Körper aufgenommen wird und ihn wieder verläßt. Wird eine Substanz infolge ihrer Flüchtigkeit sehr rasch aufgenommen und bald wieder ausgeschieden, so tritt die Wirkung sehr rasch ein, ist dann aber nicht von langer Dauer. Solche Verbindungen werden angewandt, um eine Narkose hervorzurufen, die kurz, aber so tief ist, daß Operationen schmerzlos ausgeführt werden können; sie heißen daher *Anästhetika* oder *Betäubungsmittel.* Geht dagegen die Aufnahme und die Ausscheidung langsamer vor sich, so erstreckt sich auch die Wirkung über einen längeren Zeitraum. Verbindungen dieser Art können verwendet werden, um eine leichtere, aber mehrere Stunden anhaltende Narkose hervorzubringen, und werden *Hypnotika* oder *Schlafmittel* genannt.

Im folgenden sollen diese beiden Gruppen in der angeführten Reihenfolge behandelt werden. Ein besonderes Kapitel soll dem *Alkohol* gewidmet werden, der als Genußmittel in der Absicht, eine leichte, eben beginnende Narkose hervorzurufen, gebraucht wird.

Das Wort Narkose ist oben in dem Sinne gebraucht, in dem es in der praktischen Medizin verwendet wird. In der allgemeinen Pharmakologie oder Biologie reicht der Begriff der Narkose weiter. Chloroform usw. rufen nämlich nicht nur bei den Zellen des Zentralnervensystems, sondern auch bei andern Zellen eine reversible Lähmung hervor. Die weißen Blutkörperchen und das Flimmerepithel stellen ihre Bewegungen ein, die sensitive Mimose reagiert nicht mehr, die Atmung der chlorophyllhaltigen Pflanzen hört auf, Protoplasmaströmung und Zellteilung ruhen usw. Der indische Pflanzenphysiologe Jagadiz Bose konnte an jungen Trieben nachweisen, wie das Wachstum durch stark verdünnte Chloroformdämpfe beschleunigt wird, wie es bei stärkerer Konzentration aufhört und von neuem beginnt, wenn das Chloroform entfernt wird — Symptome, ganz analog denen, die man beim Menschen auf dem Operationstisch wahrnimmt. Auch Fermente (z. B. Pepsin, Trypsin, Oxydasen) und sogar einfache chemische Katalysatoren, wie kolloidales Platin, werden durch Anästhetika betäubt.

Äther und Chloroform.

Äther und Chloroform, die beiden Anästhetika, die in der Neuzeit stärker als je miteinander um die Vorherrschaft gestritten haben, wurden ungefähr gleichzeitig als Narkosemittel entdeckt.

Der Äther wurde ca. 1540 von Valerius Cordus, Dozent für „materia medica" zu Wittenberg, dargestellt, aber erst 300 Jahre später (1841) wurden von Jackson in Boston ganz zufällig seine anästhesierenden Eigenschaften entdeckt, und zwar dadurch, daß ein Ätherbehälter sprang und der in dem Raum anwesende Laboratoriumsdiener betäubt aufgefunden wurde. Bereits im folgenden Jahr wurde der Äther von Crawford Long in Athen (Nordamerika) als schmerzstillendes Mittel bei Operationen angewandt. Er gab seine Versuche jedoch unzufrieden wieder auf, da er die Narkose nur bis zum Exzitationsstadium trieb. Im Jahre 1846 wurde von dem amerikanischen Zahnarzt Morton der erste Patient vollständig ätherisiert und noch im selben Jahre von Warren die erste chirurgische Operation (Entfernung einer Geschwulst am Hals) in Äthernarkose ausgeführt.

Das Chloroform wurde 1831 gleichzeitig von Liebig in Gießen und Soubeyran in Paris entdeckt. Im Jahre 1835 enthielt die neue Flüssigkeit ihren Namen von Dumas, der auch ihre Konstitution ermittelte, und 1847 teilte Simpson in Edinburg eine Reihe von Beobachtungen über ihre Wirkung bei Gebärenden mit.

Wirkungen. — Verlauf der Narkose. Die Wirkungen, welche die Einatmung luftgemischter Äther- und Chloroformdämpfe hervorbringt, können in verschiedene Abschnitte geteilt werden.

Das erste, was zur Beobachtung kommt, sind Symptome **lokaler Reizung** und dadurch hervorgerufene Reflexe. Die schweren Dämpfe fallen aus der Maske über das Gesicht und reizen die Schleimhäute, die sie treffen. Die Augen tränen, in Mund und Schlund wird der süßliche Geschmack des Chloroforms oder der brennende des Äthers empfunden und ruft Salivation und Schleimabsonderung hervor. Auch die Nasenschleimhaut wird gereizt und antwortet auf den Reiz durch Vermittlung des N. trigeminus mit demselben Reflex, der zur Abwehr anderer fremder Dämpfe oder irritierender Gasarten dient, nämlich aussetzender oder oberflächlicher Atmung oder sogar vollständigem Atmungsstillstand. Dieser reflektorische Atmungsstillstand darf nicht mit der Respirationslähmung im Endstadium der Narkose verwechselt werden; er hört auf, wenn man dem Patienten befiehlt, tief zu atmen, oder mehr Luft hinzutreten läßt. Die Respiration kommt dann wieder in Gang, die Dämpfe gelangen in die Bron-

chien, reizen die sensiblen Vagusäste der Lunge, und nun tritt ein neuer Reflex auf, der den umgekehrten Erfolg hat: die Respiration wird frequenter, und der Patient beschleunigt so seine eigene Narkose. Gleichfalls reflektorischer Art ist die zu diesem Zeitpunkt oft auftretende Erhöhung der Pulsfrequenz.

In den Lungen treten die Äther- und Chloroformdämpfe ins Blut über, gelangen durch die Venae pulmonales in den linken Vorhof, von da in den linken Ventrikel und durch die Aorta in das Arteriennetz. Damit beginnen die **resorptiven Wirkungen,** die in *drei Stadien zerfallen, entsprechend der Lähmung von Gehirn, Rückenmark und verlängertem Mark.*

1. Stadium. Eine Empfindung von Wärme verbreitet sich über den ganzen Körper, oft wird in Händen und Füßen Prickeln und Ameisenlaufen empfunden, die reflektorischen Erscheinungen hören auf, und ein Gefühl von Schwere und Unbehilflichkeit kündigt die beginnende Hirnlähmung an. Bald trübt sich das Bewußtsein, wechselnde Traumbilder und Halluzinationen stellen sich ein. Der Patient lacht, singt oder befindet sich in unklaren Vorstellungen von Gefahren, in die er geraten ist, und gibt seine Unruhe in heftigen Bewegungen kund, die durch leichtes Festhalten unterdrückt werden, während festes Anpacken nur vermehrte Anstrengungen hervorruft. Das Gesicht ist jetzt meist gerötet, die Haut warm und feucht, die Pupillen fangen an sich zusammenzuziehen. Oft tritt Erbrechen auf, namentlich wenn der Patient kurz vorher Nahrung zu sich genommen hat. Diese unruhige Periode heißt *Exzitationsstadium*, ein Name, der aus Bequemlichkeitsgründen beibehalten werden kann, obgleich eine Exzitation in des Wortes wahrer Bedeutung nur geringen Anteil an den erwähnten Symptomen hat. Die meisten sind, wie bei Beschreibung des entsprechenden Stadiums der Alkoholnarkose näher entwickelt werden wird, wahrscheinlich nur die Folge davon, daß nicht alle Hirngebiete gleichzeitig und gleich stark gelähmt werden. Zuerst werden die sensorischen und intellektuellen Funktionen angegriffen, während die motorischen, ungezügelt vom Bewußtsein, noch eine Zeitlang eine unregelmäßige Tätigkeit entfalten. Früher oder später ändert sich indessen das Bild. Die unbeherrschten Bewegungen verlieren sich, das unzusammenhängende Reden hört auf, und nur einzelne unartikulierte Laute deuten darauf hin, daß noch ein schwaches Traumleben vorhanden ist. Bald verstummen auch diese, tiefer Schlaf tritt ein, spontane Bewegungen sind nicht mehr sichtbar, aber schmerzhafte Eingriffe oder Berührung des Auges lösen sofort Reflexbewegungen aus.

Das Exzitationsstadium ist von höchst verschiedener Intensität und Dauer. Es ist leicht und kurz oder kann ganz fehlen bei Kindern, Frauen und schwäch-

lichen Personen, ist dagegen häufig äußerst heftig und langdauernd bei Alkoholikern, die 1/4 Stunde und mehr schreien und lärmen und sich in einem maniakalischen Zustand befinden können, aus dem sie oft unvermittelt in das letzte Stadium der Narkose übergehen. Man erklärt dies so, daß das an das verwandte Narkotikum, Alkohol, gewöhnte Gehirn erst durch so große Äther- und Chloroformdosen zur Ruhe gebracht werden kann, daß gleichzeitig damit die Lähmung des verlängerten Markes schon weit vorgeschritten ist. Eine wichtige Ursache der schroffen Übergänge ist auch das geschwächte Herz der Alkoholiker, das oft plötzlich versagt. *Die Gewöhnung an den Alkohol schränkt also die therapeutische Wirkungsbreite der verwandten Mittel ein.*

2. Stadium („Toleranzstadium"). Bei fortgesetzter Einatmung schwinden auch die Reflexe, so daß Berührung des Auges keinen Lidschluß mehr auslöst. Der Patellarreflex, der am Anfang der Narkose gesteigert ist, erlischt zeitig, die von der Nasenschleimhaut ausgelösten Reflexe erst in tiefer Narkose. Die quergestreiften, willkürlichen Muskeln erschlaffen, zuletzt die Kaumuskeln. Es kann sogar ein Masseterkrampf bestehen und der Mund fest geschlossen sein, wenn alle übrigen Muskeln schon erschlafft sind; selbst kurze Operationen im Mund erfordern daher oft tiefe Narkose. Wenn alle Muskeln erschlafft und alle Reflexe aufgehoben sind, ist das für die Ausführung chirurgischer Operationen günstige Stadium erreicht. Es ist jetzt komplette Analgesie vorhanden (am spätesten in Stirn- und Schläfenregion); die größten Operationen und schmerzhaftesten Eingriffe, wie Durchschneiden von Nerven, Sägen und Meißeln am Knochen, können vorgenommen werden, ohne daß der Patient reagiert. Es scheint, daß die Analgesie ohne vollständige Anästhesie zustande kommen kann, denn nach beendeter Narkose weiß der Patient zwar nichts von Schmerz, kann aber einen Eindruck von der Berührung bewahrt haben. Solche, die im ersten Stadium sehr unruhig gewesen sind, können lange mit Schreien fortfahren, ohne nach dem Erwachen eine Erinnerung an Leiden zu haben. Die Pupillen sind in tiefer Narkose stark kontrahiert, der Puls ist langsam und regelmäßig, die Atmung gleichfalls langsam, oft schnarchend, weil das Gaumensegel gelähmt ist und die Zunge infolge der Erschlaffung der Zungen- und Schlundmuskulatur zurücksinkt. Das Gesicht ist in der Äthernarkose injiziert oder bläulich, in der Chloroformnarkose blaß. Das zweite Stadium kann bei vorsichtiger Anwendung der narkotisierenden Dämpfe stundenlang unterhalten werden.

3. Stadium. Bei der Narkosentiefe des zweiten Stadiums sind Gehirn und Rückenmark außer Funktion gesetzt, die Medulla oblongata im allgemeinen intakt. Ganz unbehelligt aber bleiben das verlängerte Mark und das Herz auf die Dauer nicht. Wie bereits angedeutet, leiden Respiration wie Zirkulation schon unter der normalen

Narkose etwas, doch nicht so, daß das Leben ernstlich bedroht wäre. Wird die Inhalation dagegen zu lange fortgesetzt, so wird sowohl das verlängerte Mark wie das Herz stark in Mitleidenschaft gezogen. Die Atembewegungen werden immer oberflächlicher, unregelmäßig und aussetzend, Haut und Schleimhäute cyanotisch, der Radialpuls wird klein, intermittierend, schließlich unfühlbar, und der Tod tritt infolge Respirations- oder Herzlähmung ein. Dieses letzte Stadium heißt Kollapsstadium.

Wird im zweiten Stadium mit der Inhalation aufgehört, so wird das beschriebene Bild rasch in umgekehrter Richtung durchlaufen; Reflexe und Schmerzäußerungen kehren zurück, es kann wieder ein kurzes „Exzitationsstadium" auftreten, und nach 5—10 Minuten ist der Patient so weit, daß er auf Anrufen reagiert; oft fällt er, nachdem er kurze Zeit bei Bewußtsein gewesen ist, wieder in Schlaf, ohne daß hierin eine Gefahr liegt. Nach vollständigem Erwachen befinden sich die wenigsten ganz wohl; die Mehrzahl hat an verschiedenen Nachwehen zu leiden, analog dem Katzenjammer des Alkoholrausches, starkes Übelbefinden, Kopfschmerz und Erbrechen.

Im vorhergehenden ist die eigentliche Narkose als Lähmung des Zentralnervensystems in der Reihenfolge Gehirn, Rückenmark, verlängertes Mark beschrieben. Im folgenden soll *die gleichzeitige Wirkung auf andere Funktionen und Organe, sowie der Unterschied zwischen Äther und Chloroform erörtert werden.*

Die Zirkulation. Im Anfang kann der Puls infolge der erwähnten Schleimhautreflexe unregelmäßig sein und der Blutdruck fallen oder etwas steigen. Sobald die eigentliche Narkose eingetreten ist, wird der Puls regelmäßig, häufig verlangsamt, voll und weich. Der Blutdruck hält sich bei der Äthernarkose ungefähr auf der ursprünglichen Höhe, während er bei der Chloroformnarkose stets herabgesetzt ist. Die Ursache ist die, daß das Chloroform, wie überhaupt die halogenhaltigen Narkotika, eine stärkere Wirkung auf Herz und Gefäße hat. Pohl fand bei Hunden im Blut in tiefer Narkose 0,035 %, Nicloux 0,05 % Chloroform, bei Äthernarkose 0,13—0,14 %, Gramén beim Menschen 0,1 % (Durchschnittszahl aus 67 tiefen Narkosen). Dem Hirn gegenüber ist also Chloroform 3—4 mal so wirksam als Äther, aber dem Herzen gegenüber verhält sich die relative Giftigkeit ganz anders. Aus Versuchen mit isolierten Säugetierherzen, die von Blut, das Chloroform (Sherrington und Sowton) oder Äther (Storm van Leeuwen und Made) enthielt, durchströmt wurden, geht hervor, daß, um das Herz zum Stillstand zu bringen, von Äther eine ungefähr 21 mal so große Konzentration erforderlich ist wie von Chloroform. Während Äther in der Konzentration, wie sie bei den chirurgischen

Narkosen gebraucht wird, wenig auf das Herz einwirkt, beeinträchtigt Chloroform schon während der normalen Narkose merkbar seine Arbeit. Erst wird die Kontraktion der Vorhöfe, dann die der Ventrikel schwächer, das Herz entleert sich nicht vollständig, und bisweilen kann man während der Narkose Pulsation der Jugularvenen beobachten, wahrscheinlich der Ausdruck einer durch akute Dilatation des rechten Ventrikels hervorgerufenen Trikuspidalisinsuffizienz.

Bei Versuchen am isolierten Säugetierherzen, bei denen das Herz das Blut statt durch die nachgiebigen Arterien und Venen durch ein System von Glasröhren trieb (dadurch erhält man die reine Herzwirkung, unbeeinflußt von den Druckveränderungen, die der wechselnde Kontraktionszustand der Gefäße mit sich bringt), sah Bock konstant das Chloroform ein deutliches Fallen des Seitendruckes im starren Röhrensystem, begleitet von verminderter Pulsfrequenz, hervorrufen, während Äther nur ein geringes oder kein Sinken verursachte und die Anzahl der Kontraktionen unverändert blieb. Bei den Gefäßen macht sich ein ähnlicher Unterschied geltend. Äther lähmt im wesentlichen nur die Teile des Gefäßnervenzentrums, die dem Gesicht und der Gehirnoberfläche entsprechen; daher zeigt das Gesicht Blutandrang, und man kann die Karotiden und Temporalarterien pulsieren sehen. Chloroform dagegen erweitert verhältnismäßig früh das ganze Gefäßnetz, so daß der Gesamtblutdruck sinkt und das Gesicht blaß wird. Solange das Herz noch einigermaßen kräftig arbeitet, gibt jede systolische Blutwelle einen großen Ausschlag in den schlaffen Gefäßen und bedingt dadurch den charakteristischen, wohlgefüllten, aber dabei weichen Chloroformpuls. — Kurz zusammengefaßt, Äther und Chloroform wirken beide in derselben Richtung auf die Zirkulation, aber die Wirkung des Chloroforms beginnt weit eher, d. h. bei einer geringeren Konzentration; dieser quantitative Unterschied hat große praktische Bedeutung.

Die Respiration. Nachdem die bei Beschreibung der Narkose erwähnten initialen Störungen vorüber sind, ist die Respiration wohl etwas langsam, aber im übrigen genügend. Ist der Schlaf eingetreten, so sind die Bewegungen des Brustkorbes regelmäßig und die Exkursionen selbst in tiefer Narkose beinahe von normaler Größe. Fängt die Respiration an, oberflächlich zu werden, so ist das ein Zeichen, daß der Patient an der Grenze des dritten Stadiums steht. Auch auf die Atmung wirkt der Äther schwächer als das Chloroform, aber der Unterschied ist geringer als bei der Zirkulation.

In einem gewissen Verhältnis zur Respiration steht das Verhalten der Augen, speziell **der Pupillen.** Im Beginn der Narkose drehen sich die Bulbi langsam nach oben, so daß die Iris vom oberen Augenlid

bedeckt wird; später kann Nystagmus und Schielen auftreten. Die Pupillen, die sich im Exzitationsstadium erweitern, werden mit Eintritt des Schlafes eng, wie beim physiologischen Schlaf, reagieren aber noch eine Zeitlang auf Eindrücke von außen. Während der tiefen Narkose sind sie stark verengt und reagieren weder auf Licht noch auf irgendwelche Eingriffe. Beim Brechen und Aufwachen erweitern sie sich. Pupillendilatation in tiefer Narkose ist ein ominöses Symptom, das einer lebensgefährlichen Asphyxie dicht vorausgeht. Dies gilt namentlich für das Chloroform; in der Äthernarkose sind die Pupillenverhältnisse minder regelmäßig.

Steht zuerst Respiration oder Zirkulation still? Der Äther folgt dem im vorigen Kapitel für die narkotisch wirkenden Methanderivate aufgestellten allgemeinen Schema, wonach das Atemzentrum früher als das Herz gelähmt wird. Über die Reihenfolge, in welcher diese Funktionen bei der Chloroformeinatmung erlöschen, hat große Meinungsverschiedenheit geherrscht, die Frage ist aber jetzt, auf Grund zahlreicher Tierversuche, dahin entschieden, daß das Chloroform, langsam und genügend mit Luft verdünnt eingeatmet, wie der Äther zuerst die Respiration lähmt. Beim Menschen scheinen die Verhältnisse formal anders zu liegen, indem vielleicht mehr als die Hälfte der in Chloroformnarkose vorkommenden Todesfälle auf Herzstillstand zu schieben ist; hierüber mehr unter Narkosetod.

Die motorischen Nerven und die Muskeln werden erst gelähmt, wenn sie Äther- oder Chloroformdämpfen direkt ausgesetzt werden, aber nicht bei der gewöhnlichen Narkose.

Die Temperatur sinkt stets etwas, durchschnittlich etwa 0,5°, bei tiefen und langdauernden Chloroformnarkosen um 3 oder sogar 5°. Die Ursache dafür ist teils die gesteigerte Wärmestrahlung durch die erweiterten Hautgefäße, teils die verminderte Wärmeproduktion.

Der Stoffwechsel. Das Chloroform wird im Körper nicht nur in die Nervenzellen, sondern auch in die Blutkörperchen und in viele andere Zellen aufgenommen. In den meisten Fällen werden jedoch die Verbindungen bald gelöst, der fremde Körper wird ausgeschieden, und die Wirkung ist im großen und ganzen mit dem Aufhören der Narkose abgeschlossen. In einzelnen Fällen können, ohne daß sich eine bestimmte Ursache nachweisen läßt, deletäre Protoplasmawirkungen auftreten, die sich in einer akuten fettigen Degeneration von Herz, Muskeln und Leber (Ikterus) und in einer Schädigung der Nieren (fettige Degeneration und Schwellung des Epithels in den gewundenen Kanälen) mit Ausscheidung von Eiweiß und Zylindern im Urin äußert. Die Stickstoff- und Schwefelausscheidung nimmt zu, gleichzeitig nimmt aber die Menge des oxydierten Schwefels zugunsten

des unoxydierten ab; dies deutet auf vermehrte Eiweißspaltung und herabgesetzte Oxydation. Daß die Narkose zu einer Acidose führt, gibt sich darin zu erkennen, daß der Urin saurer wird und häufig Acetonurie auftritt; auch die Ausscheidung von Acetessigsäure und β-Oxybuttersäure kann vorkommen. Es ist auch beobachtet worden, daß bei Diabetikern im Anschluß an eine Chloroformnarkose Koma auftrat, daß die Zuckerausscheidung steigen und ein latenter Diabetes zum Ausbruch gebracht werden kann. Ferner ist Hämatoporphyrinurie, begleitet von mehrtägiger erhöhter Pulsfrequenz und Cyanose, beschrieben worden. Das Chloroform tritt also als *Protoplasmagift* auf und hat im Einklang damit auch *antiseptische Wirkungen.* Verschiedene pathogene Mikroorganismen sterben rasch sowohl in Chloroformwasser wie in Chloroformdampf. Der Äther ruft kaum maligne Stoffwechselstörungen hervor, ist aber doch nicht ganz indifferent. Wood fand bei Hunden, die unmittelbar nach einer Äthernarkose getötet wurden, Hyperämie und bei mikroskopischer Untersuchung Schwellung des Epithels in den Nieren. Beim Menschen sind, abgesehen von kurzanhaltender Glykosurie, über deren Häufigkeit nach Äthernarkosen nichts Sicheres bekannt ist, Acidose, Albuminurie und äußerst selten Leberdegeneration, bedeutendere Stoffwechselveränderungen nicht nachgewiesen.

Die Ausscheidung von Äther und Chloroform geschieht durch die Exspirationsluft. Sobald die Zufuhr aufhört, beginnt in den Lungen eine rasche Verdampfung aus dem Blute; wenn die Konzentration in diesem abnimmt, diffundiert die narkotische Substanz vom Gehirn in das Blut zurück, das wieder in den Lungen gereinigt wird und in kurzer Zeit ist die Konzentration des Narkotikums im zentralen Nervensystem so weit gefallen, daß die Narkose aufhört. Ob der Äther im Organismus verändert oder auch auf andern Wegen ausgeschieden wird, ist unbekannt. Das Chloroform wird zum sehr geringen Teil zersetzt und dann im Urin als Chlorid, eine minimale Menge auch unverändert, ausgeschieden.

Chronische Vergiftung beobachtet man bei Individuen, die gewohnheitsmäßig Chloroform inhalieren. Die Symptome gleichen denen des schweren Alkoholismus: Verdauungsstörungen, Appetitlosigkeit, Erbrechen, Abmagerung, Schlaflosigkeit, Halluzinationen und Geisteskrankheiten. Längere Zeit fortgesetztes Trinken von Äther oder habituelle Ätherinhalation ruft ebenfalls Symptome hervor, die denen des chronischen Alkoholismus gleichen: morgendliches Erbrechen, Tremor, allgemeine Schwäche. Der Organismus kann sich allmählich an ganz enorme Dosen gewöhnen. In einem bekannten von Ewald beschriebenen Fall verbrauchte ein 32jähriger Mann für Inhalationen, denen er infolge jahrelanger Gewöhnung leidenschaftlich ergeben war, täglich 1—$1^1/_4$ kg Äther.

Narkosetod. Der Tod kann in jedem Stadium der *Chloroformnarkose* und auf verschiedene Weise eintreten:

1. Im Beginn der Narkose, oft schon nach wenige Minuten langer Inhalation („der primäre Chloroformkollaps" der Chirurgen) versagt *das Herz*: der Patient wird plötzlich leichenblaß, der Radialpuls verschwindet, alle Muskeln erschlaffen, das Herz steht in Diastole still, und nach ein paar kurzen Inspirationen ist der Tod eingetreten. Embley erklärt diese rätselhaften Todesfälle, die eintreten können, wenn man eben die Maske aufgesetzt hat, als reflektorischen Stillstand, hervorgerufen durch die irritierende Wirkung der Chloroformdämpfe auf die Schleimhaut. Ein normales Herz reagiert auf eine solche Reflexhemmung nur mit langsamem Puls oder höchstens mit einem Stillstand von einigen Sekunden, aber schon die geringe Schwächung, die auch mit der beginnenden Narkose verbunden ist, kann es hindern, wieder in Gang zu kommen. Eine neuere Auffassung (Levy) betrachtet als Ursache des plötzlichen Todes Ventrikelflimmern. Bei verschiedenen Tieren, z. B. Katzen, sieht man diese Wirkung nicht selten. Einige der allerfrühesten Todesfälle dürfen vielleicht nicht dem Chloroform zur Last gelegt werden, denn auch vor der Zeit der Narkosen sah man scheinbar gesunde Patienten, noch bevor irgendein Eingriff vorgenommen war, auf dem Operationstisch sterben, ohne daß die Sektion eine Erklärung dafür gab.

2. Häufiger tritt der Tod in der tiefen Narkose ein und ist dann entweder eine Folge der *Respirations-* oder der *Herzlähmung*, nach Auffassung mehrerer Chirurgen am häufigsten der letzteren. In manchen Fällen erfolgt der Stillstand von Atmung und Herz so gleichzeitig, daß es schwierig zu entscheiden ist, ob das Herz nach Aufhören der Atembewegungen noch einige Sekunden schlägt, oder umgekehrt. — Daß die Herzlähmung auf dem Operationstisch so viel häufiger zur Beobachtung kommt, als man nach den Tierversuchen erwarten sollte, hat wahrscheinlich seinen Grund darin, daß die Herzen der Tiere gesund sind, während beim Menschen häufig Degenerationen und Schwächen vorhanden sind, ohne daß sie durch die Untersuchung, die jeder Narkose voranzugehen hat, diagnostiziert werden können.

3. Selten führen die *Nachwirkungen* des Chloroforms (Protoplasmawirkung, akute Fettdegeneration) den Tod viele Stunden oder selbst Tage nach dem Aufhören der eigentlichen Narkose unter dem Bilde einer immer zunehmenden Herzschwäche herbei. Diese kann die unmittelbare Fortsetzung der Narkose bilden, oder der Patient ist eine Zeitlang wach, schläft aber wieder ein, der Puls wird schwächer, der Urin zeigt die oben besprochenen Veränderungen, und der

Tod tritt meistens innerhalb 24 Stunden ein. Wiederholt ist bei der Sektion ausgebreitete fettige Degeneration des Herzens und anderer Organe nachgewiesen worden.

Bei Anwendung von *Äther* gehört der Narkosetod auf dem Operationstisch zu den größten Seltenheiten. In den wenigen beschriebenen Fällen scheint die Todesursache stets *Asphyxie* gewesen zu sein, während die primäre Herzlähmung, die für die Hälfte der Chloroformtodesfälle verantwortlich ist, bei der Äthernarkose nicht mit Sicherheit beobachtet ist.

Vergleich zwischen Äther und Chloroform. Die Wahl zwischen beiden. Was bei einem Vergleich zwischen den beiden Anästheticis zuerst in die Augen fällt, ist, daß der Äther ein viel schwächeres Mittel ist als das Chloroform. Schon der Unterschied zwischen der leichten Chloroformmaske, die eine ungehinderte Passage der Luft zuläßt, und den meist mehr oder weniger dicht schließenden Ätherapparaten zeigt, daß das Chloroform offenbar in weit geringerer Konzentration als der Äther angewandt wird. Benutzt man einen Inhalationsapparat, der eine starke Verdünnung der Ätherdämpfe mit Luft zuläßt, so läßt die Anästhesie lange auf sich warten oder muß mit einem andern Mittel eingeleitet werden. Auch die Narkose selber ist bei Äther weniger tief, und die Reflexe verschwinden nicht immer vollständig. Der Puls ist von besserer Beschaffenheit als bei der Chloroformnarkose, weil das Herz nicht affiziert wird und die Gefäßlähmung weniger ausgesprochen ist; aus dem gleichen Grunde ist, wie oben erwähnt, das Gesicht bei der Äthernarkose gerötet (cyanotisch, wenn dicht schließende Masken verwendet werden), während es in der tiefen Chloroformnarkose blaß ist. Das Erwachen aus der Narkose geht schneller bei Äther. Hinsichtlich des Erbrechens stehen beide Mittel gleich. Über die sehr gewichtige Frage, in welcher Konzentration Äther und Chloroform Narkose hervorzurufen vermögen und in welcher Konzentration sie tödlich wirken, d. h. wie groß die *therapeutische Wirkungsbreite* ist, liegen zahlreiche Untersuchungen vor, deren Resultate folgende sind: die zur Hervorrufung von Narkose erforderliche Konzentration von Chloroformdämpfen in der Einatmungsluft ist 1,2—1,4 %, von Ätherdämpfen 4—6 %. Mit zunehmender Konzentration wächst die Giftigkeit beim Chloroform viel schneller als beim Äther. Der Spielraum zwischen den beiden Grenzen beträgt beim Chloroform 1 %, beim Äther einige Prozent. Variationen in der Zusammensetzung der Inhalationsluft sind folglich beim Äther weit weniger gefährlich als beim Chloroform oder: *Äther hat eine weit größere therapeutische Wirkungsbreite „Narkosenbreite" als Chloroform.*

Die Frage „Äther oder Chloroform?“ tauchte bald nach der Entdeckung der beiden Anästhetika auf. Anfangs wurde der Äther vom Chloroform verdrängt, das in der raschen Wirkung, tiefen Narkose und bequemen Anwendung so in die Augen fallende Vorzüge besaß. Mit der Zunahme der Narkosedauer, wie sie die unter der Antisepsis emporkommenden großen Operationen erforderten, wuchs indessen die Zahl der Chloroformtodesfälle stark. Die Narkosefrage wurde daher von neuem der Untersuchung unterzogen und durch gemeinsame Forschung ein enormes Material beigebracht.

Addiert man die Zahlen der Narkosestatistiken von Roger William, Julliard-Garré, Gurlt, Mikulicz und andern, so erhält man 878148 Chloroformnarkosen mit 344 Todesfällen und 409149 Äthernarkosen mit 38 Todesfällen, also bei Chloroformnarkosen eine Mortalität von 1 : 2553, bei Äthernarkosen von 1 : 10767. Die Resultate der Statistik sprechen also für den Äther. Eine zeitweilige Reaktion zugunsten des Chloroforms machte sich geltend, als man bei der Untersuchung des Schicksals der Patienten in der nächsten Zeit nach der Narkose zu der Auffassung kam, daß nach Äthernarkose so häufig Bronchitiden, Pneumonien und Lungenödem, die in wenigen Tagen letal verliefen, auftraten, daß das schließliche Resultat sich doch ungünstiger für den Äther als für das Chloroform stellte. Diese Nachkrankheiten wurden einer stark reizenden Wirkung des Äthers auf die Schleimhaut des Mundes, des Rachens und der Atmungswege zugeschrieben. Später hat man gefunden, daß nur die konzentrierten Dämpfe diese Wirkung haben. Nimmt man darauf Rücksicht — kleinstmögliche Konzentration der Dämpfe — und bedient sich anderer Verbesserungen in der Technik — Tieflagerung des Kopfes, Auswischen von Mund und Rachen, vorausgehende Anwendung von Skopolamin oder Atropin — so kann man den erwähnten Nachkrankheiten vorbeugen.

Zurzeit verwendet die überwiegende Menge der Chirurgen den Äther, der jedenfalls den großen Vorteil hat, daß Todesfälle auf dem Operationstisch so gut wie gar nicht vorkommen. Bei Herzkrankheiten darf Chloroform nicht gebraucht werden, und selbst bei Bronchitis, wo man den Äther besonders gefürchtet hat, wird er jetzt vielfach verwendet. Wo bei offenen Flammen operiert werden muß (namentlich sind niedrigstehende Flammen gefährlich, weil die Ätherdämpfe nach unten sinken) und auch beim Gebrauch von Thermokauter oder Galvanokaustik ist Äther mit großer Vorsicht zu gebrauchen. Trinker lassen sich zuweilen nicht mit Äther betäuben, selbst wenn sie durch Injektion von 1—2 cg Morphin vorbereitet sind; man muß daher in solchen Fällen zum Chloroform greifen oder jeden-

falls die Narkose damit einleiten. Auch bei Operationen im Gesicht geben viele dem Chloroform den Vorzug, weil die Patienten aus der Äthernarkose erwachen, wenn die Maske oft entfernt werden muß.

Mischnarkosen: Viele Vorschläge gehen darauf aus, durch Kombination verschiedener Anästhetika eine tiefe und weniger gefährliche Narkose zu erzielen. Eine der bekanntesten war die englische ACE-Mischung, die aus 1 Teil Alkohol, 2 Teilen Chloroform und 3 Teilen Äther bestand. Ob hierdurch besondere Vorteile erreicht werden, muß doch zweifelhaft erscheinen. Die Tierexperimente von Bürgi wie auch die von Fühner zeigen nämlich, daß in der Regel nur eine Addition der Wirkung eintritt, wenn die Bestandteile eines Gemisches, wie z. B. Äther und Chloroform, nahe miteinander verwandt sind und dieselben Angriffspunkte im Zentralnervensystem haben. Werden dagegen Substanzen kombiniert, die verschiedene Angriffspunkte haben, z. B. narkotische Alkaloide mit Äther oder Chloroform, dann wird, wie Bürgis umfassende Untersuchungen ergeben, sehr oft ein Effekt erzielt, der weit über das Resultat einer Addition hinausgeht, also eine Potenzierung darstellt. Von dieser Art ist die jetzt vielfach angewandte Mischnarkose: man injiziert einige Zeit vor Beginn der Inhalation subkutan Morphin, Morphin-Atropin oder Morphin-Skopolamin. Bei dem durch die Alkaloide leicht betäubten Patienten ist in der Regel eine ganz geringe Menge Äther oder Chloroform hinreichend, um die volle Narkose herbeizuführen, das unangenehme Exzitationsstadium fällt ganz oder fast ganz fort, und das Atropin hat außerdem den Vorteil, die sonst in der Äthernarkose auftretende obenerwähnte Schleimsekretion einzuschränken. An manchen Orten braucht man Äther und Chloroform in Apparaten, die es ermöglichen, daß die Dämpfe anstatt mit Luft mit Sauerstoff gemischt eingeatmet werden, weil man annimmt, daß dabei Atmung und Zirkulation weniger geschädigt werden.

Therapeutische Anwendung. — Inhalation. Die Einführung von Äther und Chloroform als *Betäubungsmittel bei Operationen* gehört zu den größten Fortschritten, die die Geschichte der Medizin kennt. Die Narkose befreit nicht nur den Patienten von Schmerzen, sondern erleichtert auch durch die Ruhe, die sie schafft, die Arbeit des Operateurs in hohem Grade. Schon 6 Monate nach Entdeckung der Äthernarkose hatte sich die Anzahl der Operationen in den Hospitälern Londons verdoppelt, und viele der großen und langwierigen Operationen der Neuzeit würden ohne Narkose unausführbar sein. Außerordentlich wertvoll ist die Narkose ferner bei *unblutigen Eingriffen, die Muskelerschlaffung erfordern*, z. B. Reposition von Luxationen und Hernien, sowie bei Untersuchungen, die wegen Schmerzen oder

Muskelkontraktionen auf Schwierigkeiten stoßen; die letztere Indikation ist jedoch, da jede Narkose eine gewisse Gefahr bedingt, soweit als möglich einzuschränken; oft führt schon die Untersuchung des Patienten im warmen Bade zum Ziel. Über ihre Anwendung bei der *normalen Geburt* sind die Meinungen geteilt. Eine leichte Narkose („Halbnarkose") gegen den Schluß der Geburt ist ohne Zweifel berechtigt („divinum opus, sedare dolorem") und hemmt das Fortschreiten der Geburt nicht merklich. Die Mortalität der Neugeborenen steigt nicht. Langdauernde, tiefe Chloroformnarkose dagegen schwächt die Uteruskontraktionen und verlängert die Wehenpausen, auch wird das Chloroform beschuldigt, Erschlaffung des Uterus und damit Neigung zu Retention der Plazenta und zu Blutungen hervorzurufen. In der tiefen Chloroformnarkose kann der niedrige Blutdruck und die schlechte Respiration auch direkt das Leben des Kindes gefährden. Als *krampfstillendes Mittel* bringt die Narkose oder Halbnarkose jedenfalls Linderung bei *Strychninvergiftung*, *Tetanus traumaticus* und andern Krämpfen, z. B. *heftigen Asthmaanfällen*, *Eklampsie*, den schwersten Formen von *Chorea* sowie bei unaufhörlich wiederkehrenden *epileptischen Anfällen* (Status epilepticus); auch bei unaufhörlichen *Krämpfen von Säuglingen* kann Narkose indiziert sein und eine längere Pause schaffen.

Innerlich wird *Äther* sehr häufig als „Exzitans" verordnet, sowohl bei *akuten Kollapszuständen*, wie bei Respirations- und besonders Herzschwäche bei *fieberhaften Krankheiten*. Man schreibt ihm belebende und kräftigende Wirkungen auf das Herz zu und verordnet die bekannten 10—20 Tropfen stündlich oder zweistündlich bei Pneumonie, Typhus usw. Der Puls gewinnt in der Regel dadurch an Fülle und imponiert dem palpierenden Finger als kräftiger, ob aber die Herzaktion wirklich verbessert wird, ist unentschieden. Die meisten Untersucher haben im Tierexperiment keine vorteilhafte Wirkung auf Blutdruck oder Herz gefunden. Vielleicht liegen gerade wie beim Kampfer die Verhältnisse anders bei Krankheiten, wo das Herz geschwächt und der Druck niedrig ist. Oft können die kleinen Ätherdosen die allerersten Anfangsstadien der Narkose hervorrufen und werden von den Kranken gern als Genußmittel genommen. Bei akuten Kollapszuständen wird Äther subkutan injiziert, da der starke Schmerz, den die Injektionen verursachen, reflektorisch Puls und Respiration beeinflußt. Die Injektionen müssen in das subkutane Gewebe geschehen; tiefe Injektionen in die Nähe von Nervenstämmen können Neuritis und lokale Lähmungen zur Folge haben. Bei *Kardialgie*, *Übelkeit* oder *Erbrechen* wirkt Äther wie andere rein und stark schmeckende, lokal reizende Mittel lindernd. Im Mageninnern, dessen

Temperatur 2—3° über dem Siedepunkt des Äthers liegt, beginnt er sogleich zu sieden, und der Magen wird rasch ausgedehnt. Daher darf man Äther nicht anwenden, wo die Widerstandsfähigkeit der Magenwände vermindert ist, wie bei Ulcus und Verätzungen. *Chloroform* wird nur wenig innerlich benutzt gegen *Erbrechen, Magenbeschwerden* und hartnäckiges Aufstoßen, sowie als Darmantiseptikum bei *Diarrhöe* und *Bandwurm.*

Äußerlich wendet man Chloroform an, gemischt mit gleichen oder mehreren Teilen Olivenöl oder als Bestandteil von Linimenten, zu schmerzstillenden Einreibungen und Umschlägen, seltener ungemischt, z. B. ein paar Tropfen auf Watte in den hohlen Zahn bei Zahnschmerz. Die kurze Wirkung beruht wahrscheinlich teilweise auf Kälteanästhesie, teilweise auf Lähmung der sensiblen Nerven durch das eindringende Chloroform.

Ausführung der Narkose. Vorbeugung und Behandlung von Vergiftung. Die erste Bedingung für eine regelmäßig verlaufende Narkose ist, daß die verwendeten *Präparate rein sind.* Was den Äther anlangt, so ist es von großer Wichtigkeit, daß er nicht Superoxyde und andere, die Bronchialschleimhaut irritierende Substanzen enthält, während das Chloroform frei von den verwandten, aber gefährlicheren Chlorverbindungen und dem giftigen Kohlenoxychlorid oder Phosgen, $COCl_2$, sein muß. Äther wie Chloroform erleiden, wenn sie Licht, Luft oder Wärme ausgesetzt sind, Veränderungen; sie sollen darum in kleinen Portionen verschrieben und aufbewahrt werden, und Reste, die eine Zeitlang in halbvollen Flaschen gestanden haben, sollen nicht benutzt werden. Während langdauernder Chloroformnarkosen bei Gasbeleuchtung ist häufige Lüftung notwendig, da Chloroformdampf bei freier Flamme in stark reizende Gasarten gespalten wird, hauptsächlich Salzsäure, etwas freies Chlor und Phosgen.

Der Patient muß untersucht werden, speziell Herz und Lungen; Klappenfehler und Herzdegeneration kontraindizieren die Narkose, wenn ausgesprochene Insuffizienz vorhanden ist. Bedeutendere Fettdegeneration verbietet Chloroform absolut und macht es höchst wünschenswert, Narkose überhaupt zu vermeiden. Alle Krankheiten, die im wesentlichen Grade die Respirationsfläche einschränken, fordern zu großer Vorsicht auf, ebenso bedeutende Schwäche, Anämie und sehr hohes Alter; Kinder können vom ersten Lebenstage an chloroformiert werden. Schwerer Diabetes kontraindiziert, namentlich wenn der Urin reich an Acetonkörpern ist, die Narkose, die Koma hervorrufen kann. Nicht nur bei Diabetikern, sondern auch sonst ist es, im Hinblick auf die durch die Narkose erzeugte Acidose, zweckmäßig vor der Operation Kohlehydrate und nach der Narkose Alkalien zu geben.

Die Technik der Narkose muß praktisch erlernt werden und soll hier nur in kurzen Anweisungen behandelt werden. Mit Rücksicht auf das Erbrechen soll der Magen leer sein; am besten ist es, dem Patienten 3—4 Stunden vor der Narkose eine leichte Mahlzeit zu geben, weniger gut, ihn am Morgen auf nüchternen Magen zu narkotisieren, da das lange Fasten schwächend ist. Vor der Narkose ist nachzusehen, daß der Mund leer ist (künstliche Gebisse, Kautabak), und alles zu entfernen, was die Bewegungen des Brustkorbes hemmen könnte, doch ist der Körper gut zuzudecken oder im gut geheizten Raum zu operieren, um die Abkühlung zu verhindern. Anfangs soll das anästhesierende Mittel in geringer Konzentration angewandt werden, da es so weniger unangenehm empfunden wird, weniger zu Befreiungsversuchen anspornt und weniger stark die Schleimhautreflexe hervorruft. Steht trotzdem die Atmung still, so läßt man mehr Luft hinzutreten und befiehlt dem Patienten, tief zu atmen oder laut zu zählen. Vor allem bei der Chloroformierung ist es wichtig, daß die *Dämpfe luftverdünnt* sind, denn wenn die Venae pulmonales ein zu chloroformhaltiges Blut zum Herzen führen, so kann dieses sehr rasch gelähmt werden. Das Ziel, das immer zu erstreben ist, ist die „dosierte Narkose“, d. h. die Betäubung durch Luft, die die narkotisierenden Dämpfe in einer bestimmten niedrigen Konzentration enthält. Durch Tierversuche ist längst erwiesen, daß man auf diese Weise ungefährliche Narkosen von vielstündiger Dauer erreichen kann, und daß zur Erhaltung der Narkose eine viel geringere Konzentration gehört als zu ihrer Einleitung. Leider ist es noch nicht gelungen, einen automatisch regulierenden Apparat zu konstruieren, der bequem genug wäre, um in der allgemeinen Praxis Eingang zu finden, und man ist daher vorläufig darauf angewiesen, aus der Tiefe der Narkose und dem Aussehen des Patienten auf die Dosierung zu schließen. Der Narkotiseur ist daher zu *ununterbrochener Aufmerksamkeit* verpflichtet und darf keine andere Beschäftigung haben — eine Forderung, die für alleinstehende Ärzte unerfüllbar ist. Die Operation beginnt in der Regel erst, wenn der Kornealreflex verschwunden ist. Man hat oft dazu geraten, bei Operationen, wo keine vollständige Muskelerschlaffung nötig ist, die Halbnarkose mehr als bisher zu benutzen: selbst wenn der Patient während des Eingriffes reagiert oder einen Schrei ausstößt, ist nach dem Erwachen jede Erinnerung an Schmerzen geschwunden. Hiermit sind jedoch nicht alle einverstanden: es wird eingewandt, daß der halbbetäubte Patient mehr als der ganz narkotisierte dem plötzlichen Herzstillstand ausgesetzt ist. Im Tierversuch tritt Ventrikelflimmern vorzugsweise bei Reizung sensibler Nerven in leichter Narkose auf. Tritt *Erbrechen* ein, so wird der Kopf zur

Seite gewendet und der Mund gereinigt, damit nichts aspiriert wird. Bei der Äthernarkose wird der Kopf so tief gelagert, daß der Aditus laryngis höher steht als der Nasenrachenraum, und Mundhöhle und Rachen werden sorgfältig ausgewischt. Aus all dem oben Gesagten geht hervor, daß sich die Aufmerksamkeit auf Atmung, Puls, Gesichtsfarbe und Verhalten der Pupillen richten muß. Wird die *Atmung durch Zurücksinken der Zunge behindert*, so wird der Unterkiefer in halbe Luxationsstellung nach vorn geschoben, oder die Zunge wird mit einer Zange hervorgezogen. *Wenn die Atmung stillsteht*, so leite man, ohne die Zeit mit Äther- und Kampferinjektionen zu verlieren, augenblicklich künstliche Atmung ein, und öffne Türen und Fenster des Operationszimmers, dadurch wird die Ausscheidung durch die Lungen gefördert. Beginnende Respirationslähmung wird oft schon

Fig. 1. Kaninchen. Herzstillstand während der Chloroformnarkose mit intermittierender Herzmassage behandelt. Nach fünfmal wiederholter Massage beginnt das Herz normal zu schlagen, und der Blutdruck steigt rasch; kontinuierliche Massage ist weniger zweckmäßig (Gunn und Martin).

dadurch gebessert, daß man den Kopf des Patienten am tiefsten lagert.

Weit gefährlicher ist es, wenn *das Herz stillsteht*. Der zeitige Stillstand („primärer Chloroformkollaps“) ist in der Regel ganz hoffnungslos, während die spätere, gradweise eintretende Herzschwäche der Behandlung zugänglicher ist. Als Verhaltungsmaßregeln kommen in Betracht Herzmassage (siehe Fig. 1), bestehend in kurzen, kräftigen Stößen gegen die Herzregion ungefähr 120 mal in der Minute, sowie Aufhängung oder Hochlagerung der unteren Extremitäten und des Beckens; hierdurch wird das Herz passiv gefüllt, und die Dilatation kann als ein mechanischer Reiz Kontraktionen auslösen. In der gleichen Richtung wirkt intravenöse Injektion von 1—2 Litern warmer (40—41°) physiologischer Kochsalzlösung.

Wirksame *Gegengifte* gegen Äther und Chloroform kennt man nicht. Viele Mittel sind in Vorschlag gebracht worden, doch die Erfahrung hat gezeigt, daß Substanzen, die bei dem nicht narkotisierten Tier oder Menschen anregend auf Atmung und Herz wirken, bei Herz-

lähmung versagen. Eine Erfahrung, die übrigens weitgehend verallgemeinert werden kann. Versuchsweise kann Kampfer in Form von einer oder mehreren subkutanen Injektionen von Oleum camphoratum gegeben werden, aber die Resorption erfolgt langsam. Die neueren wasserlöslichen Präparate, wie Cardiazol und Coramin (s. das Kapitel über Kampfer) haben den Vorteil, daß sie sehr rasch wirken.

Von Amerika her wird nach der Narkose Einatmung von Sauerstoff mit 8—10% Kohlensäure empfohlen, die das Vasomotoren- und Atemzentrum reizt, den Blutdruck hebt und die Ausscheidung des Narkotikums fördert.

Präparate.

Chloroformium, Trichlormethan, Chloroform, $CHCl_3$. Klare, farblose Flüssigkeit von aromatisch-süßlichem Geruch und brennendem Geschmack, zu etwa 1% löslich in Wasser, leicht löslich in Alkohol, Äther und fetten Ölen. Das offizinelle Präparat enthält bis 1% Alkohol, der seine Haltbarkeit erhöht. *Innerl.* 2—8 Tropfen auf Zucker oder in Gerstenschleim. Dos. max. 0,5. *Äußerl.* zu Einreibungen oder Umschlägen mit gleichen Teilen Erdnußöl (*Oleum chloroformii*) oder mit einem Liniment, z. B. Chloroform, Linim. ammon. camphorat, aa., zum Einreiben.

Chloroformium pro narcosi, Narkosechloroform; die Reinheitsforderungen sind strenger; soll in kleinen, ganz gefüllten Flaschen, von einer Farbe, die gegen Licht schützt, aufbewahrt werden. *Zur Inhalation.*

Aqua chloroformii, 1 Chloroform : 100 Wasser. *Innerl.* Eßlöffelweise gegen Übelkeit und Kardialgie; angenehmes Gurgelwasser bei Angina und chronischer Pharyngitis.

Äther, $(C_2H_5)_2O$. Der noch nicht verschwundene, irreführende Name Schwefeläther oder Aether sulfuricus hat seinen Ursprung in der alten Vorstellung, daß der Äther Schwefel enthält, weil er aus Schwefelsäure und Alkohol dargestellt wird. Klare, farblose, leicht bewegliche Flüssigkeit von erfrischendem Geruch und brennendem Geschmack, wenig löslich in Wasser, leicht löslich in Alkohol und Fett. *Innerl.* 10—40 Tropfen auf einmal. *Subkutan* 1 Pravazspritze.

Aether pro narcosi, Narkoseäther. Darf nicht enthalten Fuselöl, Säuren, Aldehyd, Vinylalkohol, Wasserstoffsuperoxyd, Äthylperoxyd; die meisten dieser Verunreinigungen würden in hohem Grade die lokalirritierende Wirkung vermehren. Narkoseäther soll in höchstens 150 ccm fassenden, fast gefüllten, braunen Flaschen aufbewahrt werden. *Zur Inhalation.*

Vorbereitende *Morphin-Atropin-Injektion.* Ungefähr 20 Min. vor der Operation bei Männern 2 cg, bei Frauen 1 cg Morphin und $1/2$—1 mg Atropin. Statt Morphin kann man auch entsprechende Dosen von Narkophin oder Pantopon verwenden. Manche nehmen statt Atropin $1/2$ mg Skopolamin.

Aether aceticus, Essigäther, $CH_3COOC_2H_5$, wasserklare Flüssigkeit von angenehm erfrischendem Geruch. Angewandt als Riechmittel bei Ohnmachten und *innerl.* in denselben Dosen und mit denselben Indikationen wie Äther.

Spiritus aethereus, „Hoffmannstropfen", 1 Äther + 3 Spiritus. Beliebtes Hausmittel bei Ohnmachten, Mattigkeit u. a. *Innerl.* 20—40 Tropfen auf einmal.

Andere Anästhetika.

Ähnlich wie Chloroform wirken zahlreiche verwandte Verbindungen der Halogene Chlor und Brom mit Methan und Äthan. Da man bald nach Einführung des Chloroforms die ersten Narkosetodesfälle erlebte, wurden in der Hoffnung, unschuldigere Mittel zu finden, viele solche Verbindungen versucht, doch ohne bleibenden Erfolg. Besonders lenkte sich die Aufmerksamkeit auf die nächsten Verwandten des Chloroforms, die übrigen Chlorsubstitutionsprodukte des Methans. *Monochlormethan* (Methylchlorid CH_3Cl) und *Dichlormethan* (CH_2Cl_2) sind beide kurze Zeit angewandt, aber wieder verlassen worden. *Tetrachlormethan* oder *Chlorkohlenstoff* (CCl_4) ist zu gefährlich, da die wirksame und die letale Dosis zu nahe beieinander liegen; es wird unter dem Namen Benzinoform als Lösungsmittel für Fett benutzt. Über die Anwendung gegen Anchylostomum duodenale siehe das Kapitel Anthelmintika. *Bromoform* wirkt analog dem *Chloroform*, ist aber giftiger, während das *Jodoform*, da es ein fester Körper ist, schon nicht mehr mit diesen flüchtigen Verbindungen verglichen werden kann; einzelne Vergiftungssymptome erinnern jedoch an seine chemische Verwandtschaft mit den Narkoticis der Fettreihe. Ein paar andere Halogenverbindungen sollen mit dem Acetylen zusammen weiter unten besprochen werden.

Äthylbromid (Bromäthyl).

Die *Wirkung* unterscheidet sich von der des Äthers und Chloroforms dadurch, daß die Analgesie außerordentlich rasch eintritt, während Berührungen noch empfunden werden. Das Bewußtsein ist oft nicht vollständig geschwunden, und Reflexe und Muskeltonus sind vorhanden, bis die Respirationslähmung beginnt. Wenn 10—15 g Äthylbromid, in der gewöhnlichen Weise auf einmal in die mit impermeablem Stoff überzogene Maske gegossen, eingeatmet werden, tritt schon nach ca. 20 Sekunden Analgesie ein, die, auch wenn die Maske weiter vors Gesicht gehalten wird, höchstens einige Minuten anhält. Das Erwachen erfolgt im vollständigen Wohlbefinden, einige Minuten nachdem die Maske entfernt ist. Tiefe Narkose ist wegen der drohenden Respirationslähmung nicht anwendbar.

Vor der Narkose müssen Herz und Lungen untersucht werden, und es gelten dieselben Kontraindikationen wie bei Äther und Chloroform.

Die *Indikationen* für die Anwendung des Äthylbromids ergeben sich leicht aus seinen Wirkungen; es eignet sich nur für ganz *kurzdauernde Eingriffe*, z. B. *Zahnextraktionen*, *Inzisionen*, *Thermokauterisation*, *kleine Auskratzungen* und ähnliche ins Gebiet der kleinen Chirurgie gehörende Maßnahmen, die keine Muskelerschlaffung oder Aufhebung der Reflexe erfordern. Bisweilen wird Äthylbromid zur Einleitung der Äthernarkose benutzt.

Äthylchorid (Chloräthyl) und Methylchlorid (Chlormethyl).

Äthylchlorid wirkt in der gleichen Weise, aber stärker als Äthylbromid. Einige Kubikzentimeter, in eine einigermaßen dicht schlie-

ßende Maske gegossen, bringen in $^1/_2$—2 Minuten eine vollständige Anästhesie hervor, die einige Minuten anhalten kann, worauf der Patient zu völligem Wohlbefinden und Bewußtsein erwacht und nur selten über Kopfschmerzen oder andere Beschwerden klagt; die Muskelerschlaffung ist unvollständig und Reflexbewegungen sind vorhanden. Die Narkose gilt für angenehmer als andere Narkosen; sie hat ihr Feld bei *kurzdauernden Operationen*, speziell Zahnextraktionen, scheint aber gefährlicher als die Bromäthylnarkose zu sein. Diese beiden Narkosen sind übrigens jetzt fast ganz von der Lokalanästhesie verdrängt.

Der niedrige Siedepunkt des Äthylchlorids (12,5°) läßt es auf der warmen Haut so rasch verdampfen, daß im Laufe weniger Sekunden eine sehr starke Abkühlung und *lokale Anästhesie* entsteht. Es kommt zu diesem Zwecke in Glaszylindern, die in ein mit Ausflußhahn versehenes Kapillarrohr auslaufen, in den Handel. Die Wärme der Hand ist hinreichend, um die Flüssigkeit in kräftigem Strahle aus der engen Spitze austreten zu lassen, der, gegen die Kugel eines Thermometers gerichtet, die Quecksilbersäule rasch auf —20° oder darunter fallen läßt. Wenn der Strahl die Haut trifft, hat man zuerst eine heftig brennende Empfindung, die Haare bedecken sich mit Reif und bald ist die Haut weiß und bis in geringe Tiefe gefroren. Kleine chirurgische Eingriffe, die nur ein paar Minuten erfordern, oder Zahnextraktionen können jetzt fast schmerzlos vorgenommen werden. Bei wiederholter Applikation des Strahles auf empfindliche Druckpunkte können Schmerzen in oberflächlichen Nerven, z. B. *Interkostalneuralgien*, gebessert oder bisweilen ganz geheilt werden. Äthylchlorid ist sehr leicht entzündlich.

Methylchlorid ist ein farbloses, ätherisch riechendes Gas, das bei —23° flüssig wird. Die Flüssigkeit verdampft äußerst lebhaft auf der Haut und bringt eine intensive Kälteanästhesie hervor, doch ist die Anwendung umständlicher als beim Äthylchlorid, da das Methylchlorid bei gewöhnlicher Temperatur erst bei 5 Atmosphären Druck flüssige Form annimmt und daher in soliden, festschließenden Metallbehältern aufbewahrt werden muß. Bequemer und stark anästhesierend sind Mischungen von Äthyl- und Methylchlorid („Methäthyl“), die bei 0—2° sieden.

Trichloräthylen.

1915 fand Pleßner bei einigen Fällen von gewerblicher Vergiftung mit Trichloräthylen, daß die Störungen ausschließlich in einer Lähmung aller drei Äste des sensiblen Trigeminus bestanden. Die Kranken klagten über die Empfindung völliger Vertaubung der Mund-,

Wangen- und Nasenschleimhaut sowie der Gesichtshaut. Diese elektive Affinität zu dem genannten Nerven benutzt man jetzt bei der Behandlung der Trigeminusneuralgie. In verschiedenen Fällen ist Besserung oder Heilung erreicht worden, in andern hat sich keine Wirkung gezeigt. Die neue Behandlung verdient versucht zu werden; sie ist nach Joachimoglus pharmakologischen Untersuchungen ungefährlich.

Bromoform.

Bromoform, in allen Eigenschaften dem Chloroform gleichend, einst als Anästhetikum empfohlen, aber bald wieder aufgegeben, hat in der Neuzeit als innerliches Mittel gegen *Keuchhusten* Anwendung gefunden und scheint in der Tat nach mehrtägigem Gebrauch oft die Anfälle zu mildern und den Verlauf abzukürzen. Die Wirkung muß darin gesucht werden, daß das narkotische Mittel die Hustenanfälle unterdrückt und dadurch die Reizung im Larynx vermindert. Eine Reihe Vergiftungen sind beobachtet worden; das Hauptsymptom ist eine tiefe Narkose, die nach Dosen von mehreren Gramm ein gefahrdrohendes Aussehen hat, aber in der Regel mit Heilung endet, da das Bromoform ziemlich rasch durch die Lungen ausgeschieden wird. Die Behandlung besteht in Magenausspülung; im übrigen wird wie bei der Chloroformvergiftung verfahren.

Acetylen.

Von Wieland und Gauß ist Acetylen (vgl. S. 6) jüngst als zweckmäßiges Anästhetikum empfohlen worden. Mit Hilfe von Apparaten, die eine Mischung mit Sauerstoff in bestimmtem Verhältnis erlauben, erzielt man eine sehr rasch — schon nach ein paar Minuten — eintretende Betäubung, die nach den bisher vorliegenden Erfahrungen gefahrlos ist und weiter den Vorteil hat, daß unangenehme Nebenwirkungen, wie Erbrechen, Kopfschmerzen usw., wenn überhaupt vorhanden, von kurzer Dauer sind. Man beginnt mit einem Gemisch von 40 % Luft und 60 % Acetylen, steigt zur Erzielung voller Narkose vorübergehend bis auf 70 % und geht dann unter Beobachtung der Narkosentiefe allmählich auf 50 % und 40 % Acetylen oder noch etwas tiefer herunter. Eine anfangs auftretende krampfartige Muskelspannung verliert sich gewöhnlich im Verlauf der Narkose. Das Gasgemisch ist explosiv und es sind daher dieselben Vorsichtsmaßregeln wie bei der Äthernarkose (s. S. 18) zu beobachten. Die nach der Operation zuweilen auftretenden Nachblutungen sind dadurch veranlaßt, daß Narcylen den Blutdruck erhöht (Hildebrandt). Während der Narkose selbst ist dies ein günstiger Umstand. Das zur Beleuchtung verwendete Acetylen ist immer mit dem übelriechenden,

giftigen Phosphorwasserstoff verunreinigt. Zur Narkose darf daher nur das sorgfältig gereinigte Gas, „Narcylen“ genannt, gebraucht werden.

Äthan ist seit 1923 in Amerika in großer Ausdehnung als Betäubungsmittel bei Operationen benutzt worden. Man beginnt mit einem Gemisch von 90% Äthan und 10% Sauerstoff. Nach gründlicher Betäubung, die nach wenigen Minuten erzielt wird, kann die Zufuhr von Äthan auf 80% verringert und die Sauerstoffzufuhr auf 20% erhöht werden. Das Erwachen erfolgt ein paar Minuten nach dem Aufhören der Inhalation. Die Narkose wird als relativ angenehm und ungefährlich beschrieben. Luckhardt berichtet über 4000 Narkosen ohne einen Todesfall.

Präparate und Dosen.

Aether bromatus, Äthylbromid, Bromäthyl, C_2H_5Br. Farblose, klare, stark lichtbrechende, bei 38—40° siedende Flüssigkeit von angenehm ätherischem Geruch; darf kein freies Brom oder Bromwasserstoff enthalten. Ist sehr zur Zersetzung geneigt und muß daher in kleinen, gefüllten, braunen Flaschen aufbewahrt werden, deren Inhalt auf einmal zu verbrauchen ist (der Rest ist wegzuwerfen). Gewöhnliche Inhalationsdosis etwa 15 ccm.

Aether chloratus, Äthylchlorid, Chloräthyl, C_2H_5Cl. Farblose, klare, sehr flüchtige, angenehm riechende Flüssigkeit, Sp. 12,5°. Zu kurzdauernder Anästhesie genügen 3—5 ccm. Zur Lokalanästhesie in den erwähnten Gläsern mit Kapillarrohr. Wird auch Kelén genannt.

Bromoformium, Bromoform, $CHBr_3$. Schwere, wie Chloroform riechende, farblose Flüssigkeit, Sp. 148—150°. *Innerl.* für Kinder von 3—4 Wochen 1 Tropfen 2—4 mal tägl., von 1 Jahr 5 Tropfen, von 3 Jahren 10 Tropfen und für ältere Kinder bis zu 16 Tropfen 3 mal tägl. Man beginnt stets mit geringen Dosen, steigt allmählich an und hört auf, wenn der Patient Schläfrigkeit zeigt. Höchste Einzelgabe der Pharmakopöe **0,5.**

Trichloräthylen, $CHCl—CCl_2$, farblose, flüchtige Flüssigkeit, zur *Inhalation*, 10—20—60 Tropfen auf Watte, mehrere Tage hintereinander, bis 2 mal an einem Tag. Wahrscheinlich besser *innerlich* als Gelatineperlen, je 0,25 enthaltend (im Handel unter dem Namen *Chlorylen*), 2—3 Perlen 3 mal täglich. Es wird empfohlen, die Anwendung noch einige Zeit, nachdem eine gute Wirkung erreicht worden ist, fortzusetzen.

Tribromäthylalkohol ist unter dem Namen „*E. 107*“ zur Rektalnarkose verwendet worden. Über die Brauchbarkeit sind die Meinungen geteilt.

Anhang.

Petroleum oder Erdöl (Oleum petrae). Das rohe, ungereinigte Erdöl ist eine dickflüssige, braune, ölartige Flüssigkeit, vermutlich entstanden durch Zersetzung von Tierresten früherer Perioden, vielleicht namentlich der Meerfauna, die unter hohem Druck vor sich gegangen ist. — Es tritt entweder in spontanen Quellen zutage oder wird durch Bohrung gewonnen, in größter Menge in Nordamerika und den Gegenden an den westlichen Ufern des Kaspischen Meeres (Halbinsel bei Baku), findet sich jedoch auch an andern Orten, z. B. in Österreich, Rumänien, Italien, Ägypten und Ostindien. Die chemische

Zusammensetzung variiert etwas mit dem geographischen Ursprung. Das amerikanische Petroleum, das den Markt im westlichen und nördlichen Europa beherrscht, enthält im wesentlichen Kohlenwasserstoffe der Methanreihe, von den niedrigsten, bei gewöhnlicher Temperatur gasförmigen Gliedern an bis zu den festen Paraffinen. Durch fraktionierte Destillation des rohen Öles, das sich im natürlichen Zustande nicht zu Beleuchtungszwecken eignet, werden eine Menge verschiedener Produkte gewonnen, die technische Verwendung finden. Folgende haben auch medizinisches Interesse:

Aether Petrolei, Petroleumäther (Gasolin), der zur Mischnarkose zusammen mit Äther und Chloroform verwendet worden ist, besteht aus verschiedenen, sehr flüchtigen Kohlenwasserstoffen, hauptsächlich Pentan (C_5H_{12}) und Hexan (C_6H_{14}), die bei 50—60° sieden; sehr feuergefährlich.

Benzinum Petrolei, Petroleumbenzin oder *Benzin* (nicht zu verwechseln mit dem aromatischen Kohlenwasserstoff Benzol, C_6H_6, der auch unter dem Namen Benzin im Handel geht) besteht aus den bei 60—80° siedenden Paraffinen, hauptsächlich Hexan und Heptan (C_7H_{16}), und wird häufig, da es Fett leicht löst, zur Entfernung von Flecken benutzt; selten verwendet zu schmerzstillenden Einreibungen, als Antiparasitikum gegen Pediculi und noch seltener innerlich gegen Bronchitis und als antiseptisches und gärungshinderndes Mittel für den Darm. Sehr feuergefährlich. Das Beleuchtungszwecken dienende, *raffinierte Petroleum*, das aus den zwischen 150 und 250° siedenden Paraffinen besteht (das kaukasische Petroleum enthält hauptsächlich aromatische Kohlenwasserstoffe) hat toxikologisches Interesse. Nach Lewins in der Umgebung amerikanischer Petroleumquellen angestellten Untersuchungen scheint die mit Petroleum gesättigte Luft keinen schädlichen Einfluß auf die im Freien tätigen Arbeiter auszuüben. In den Fabrikräumen dagegen sieht man verschiedene Hauterkrankungen und nach jahrelanger Arbeit Bronchialkatarrhe zugleich mit Dyspepsie und Anämie. Erst beim Aufenthalt in den großen „Tanks“ zeigen sich akute resorptive Wirkungen, die denen anderer flüchtiger Methanderivate analog sind: aufgeräumte Stimmung, ein Gefühl von Leichtigkeit und Freiheit, die bald in Schläfrigkeit und weiterhin in vollständige Narkose mit kontrahierten Pupillen, cyanotischer Gesichtsfarbe und Erbrechen übergehen. Große innerliche Dosen rufen heftige Vergiftungssymptome hervor, bestehend in brennenden Schmerzen im Schlund und Unterleib, Erbrechen, Entzündung von Magen und Darm, Bewußtlosigkeit und Narkose, aber selbst Mengen von 1 Liter (Selbstmord- und Fruchtabtreibungsversuche) scheinen für Erwachsene nicht tödlich zu sein. Bei Kindern sind letale Vergiftungen beschrieben worden: Bewußtlosigkeit, Respirations- und Zirkulationsschwäche, Tod unter Koma.

Nach Abdestillation der flüchtigen Bestandteile des rohen Petroleums erhält man dickflüssige, feste und halbfeste Produkte, von denen das *flüssige und feste Paraffin* und das *Vaselin* unter den Fettarten besprochen werden sollen.

Schlafmittel.

Ein Wesensunterschied zwischen den Anästheticis und Hypnoticis der Fettreihe besteht nicht (vgl. S. 8). Die Grundwirkung ist dieselbe, der Unterschied zwischen den beiden Gruppen von Arzneimitteln ist nur der, daß von den Schlafmitteln bloß eine leichte Lähmung des Großhirns verlangt wird, während nicht nur das verlängerte Mark,

sondern auch das Rückenmark möglichst verschont bleiben sollen, und daß die Wirkung der Schlafmittel wesentlich länger anhält als die der Anästhetika. Während die Anästhetika Gase oder sehr flüchtige Flüssigkeiten sind, werden als Schlafmittel minder flüchtige Flüssigkeiten oder feste Körper verwendet, die längere Zeit im Organismus verbleiben, und deren Wirkung sich auf mehrere Stunden oder eine ganze Nacht ausdehnt. Die synthetische Chemie kann in unsern Tagen Narkotika in unbegrenzter Zahl liefern, damit sie aber Wert als Schlafmittel haben, müssen gewisse generelle Forderungen soweit als möglich erfüllt sein:

Die erste Bedingung ist, daß sie Schlaf von *genügender Tiefe* hervorrufen, *ohne* daß „*Nebenwirkungen*", speziell auf Atmung und Kreislauf, auftreten. Auch unter den Schlafmitteln zeigen sich die chlorhaltigen Atmung und Kreislauf gegenüber aggressiver und haben eine geringere Wirkungsbreite als die halogenfreien Substanzen; doch spielt dies für die Brauchbarkeit dieser Mittel, von denen keine so tiefe Narkose verlangt wird, eine weit geringere Rolle als für die anästhesierenden Substanzen.

Es ist ein Vorteil, daß der *Schlaf rasch herbeigeführt* wird, z. B. binnen $^1/_2$ Stunde; dies hängt im wesentlichen davon ab, daß die Mittel leicht löslich und leicht resorbierbar sind.

Die Wirkung soll ferner eine *genügende Dauer* haben, in der Hauptsache jedoch nach 6—8 Stunden abgeschlossen sein, d. h. man wählt als Schlafmittel am besten Substanzen, die einigermaßen rasch ausgeschieden oder im Körper in unwirksame Verbindungen übergeführt werden. Viele neuere Erfahrungen (s. unter Sulfonal) zeigen, daß dies große praktische Bedeutung hat. Geht die Ausscheidung zu langsam vor sich, so tritt bei fortgesetztem Gebrauch *kumulative Wirkung* ein.

Die Notwendigkeit, Schlafmittel oft lange Zeit hindurch zu brauchen, macht es endlich wünschenswert, daß *keine Gewöhnung* eintritt. Diese Forderung ist schwierig zu erfüllen, da die meisten Hypnotika mit dem verwandten Alkohol die Eigenschaft gemein haben, daß die Dosen bei andauerndem Gebrauch erhöht werden müssen. Eine Ausnahme bildet vor allem das Sulfonal.

Was die Anwendung betrifft, so ist zu bemerken, daß die Sumpfgasderivate und das Morphin zwei verschiedene Typen von Schlafmitteln repräsentieren. Die Wahl zwischen beiden ist durch ihre verschieden geartete Wirkung bedingt. Ist die Schlaflosigkeit eine Folge von geistiger Überanstrengung und Unruhe, Kummer oder einer andern psychischen Ursache („nervöse Schlaflosigkeit"), so verordnet man Chloralhydrat oder ein anderes Schlafmittel der Fettreihe. Sind Schmerzen oder eine andere sensitive Reizung, Husten oder Dyspnoë,

die Ursache der Schlaflosigkeit, da ist Morphin das souveräne Mittel, während die Narkotika der Fettreihe weniger brauchbar sind, weil ihr schmerzstillender Einfluß erst bei sehr großen Dosen hervortritt. Vor dem Morphin haben die Methanderivate den großen Vorzug, daß sie nicht verstopfend wirken, daß sie von Kindern gut vertragen werden, und daß die Gefahr der Gewöhnung jedenfalls eine viel geringere ist.

Chloralhydrat.

Das Chloralhydrat, $CCl_3CH(OH)_2$, wurde 1832 von Liebig dargestellt und 1869 von Liebreich als Schlafmittel eingeführt — eine wertvolle Bereicherung des Arzneischatzes, der bis dahin kein anderes wirksames Hypnotikum als das Morphin enthielt.

Wirkung. Bei normalen Individuen ruft Chloralhydrat in Dosen von 1—2 g schon nach 10—15 Minuten eine behagliche Müdigkeit und Schläfrigkeit hervor, die sehr bald in einen mehrstündigen Schlaf übergeht. Die Wirkung ist von derselben Art wie die des Chloroforms. Es sind zuerst die höheren psychischen Funktionen, das Bewußtsein und die Aufmerksamkeit für die Außenwelt, die abgestumpft werden, aber in vorteilhaftem Gegensatz zur Chloroformnarkose tritt der Chloralschlaf in den allermeisten Fällen ohne vorausgehendes Exzitationsstadium ein. Selten beobachtet man eine atypische Wirkung darin, daß dem Schlaf eine längere Periode der Unruhe vorausgeht, oder daß sich statt des Schlafes ein Rausch mit Exaltation und Delirien einstellt. Der normale Chloralschlaf ist ruhig und tief, aber oft von Träumen begleitet. Der Schlafende kann ohne Schwierigkeit durch Anreden oder Berührung geweckt werden und wacht in der Regel bei vollem Wohlbefinden und klarem Bewußtsein auf. Nachwehen, wie Übelbefinden, Erbrechen und Kopfschmerzen, sind selten. Die während des Schlafes verengerte Pupille erweitert sich beim Erwachen. Äußerlich gleicht also die leichte Chloralnarkose vollständig dem physiologischen Schlaf, aber die Wirkung ist doch schon nach den gewöhnlichen Dosen nicht auf das Hirn allein beschränkt, denn die Atmung scheint etwas langsamer zu sein als im gewöhnlichen Schlaf, der Puls gleichfalls, und der Blutdruck ist in der Regel etwas herabgesetzt. Das Gesicht zeigt leichten Blutandrang und die Temperatur sinkt um 0,5—1°; die Ursache für dieses nicht geringe Sinken muß wohl in vermehrtem Wärmeverlust (Gefäßerweiterung) gesucht werden. Bei gesunden Individuen haben diese Wirkungen, die an der Grenze der natürlichen Einschränkung von Respiration und Zirkulation während des gewöhnlichen Schlafes liegen, keine Bedeutung, bei Erkrankung der betreffenden Organe treten sie jedoch scharf hervor. Eine ganz leichte, eben beginnende Parese

des Herzens und der Gefäße, die bei dem gesunden Menschen kaum einen Einfluß auf den Blutdruck hat, kann bei Vorhandensein eines Herzleidens die deutlichsten Symptome von Zirkulationsstörung hervorbringen; ein Beweis hierfür ist die bei Herzkranken nach Chloral häufig auftretende Cyanose. Für die Atmung gilt dasselbe, nur in geringerem Grade.

Nach sehr großen Chloraldosen, z. B. 5—10 g, nimmt der Schlaf das Gepräge der Chloroformnarkose an. Kein Eingriff wird gefühlt, alle Reflexe sind erloschen, alle willkürlichen Muskeln erschlafft, Puls und Atmung noch mehr geschwächt. Die schließliche Todesursache ist in den meisten Fällen Respirationslähmung, selten plötzlich eintretende Herzparalyse.

Lokal wirkt Chloral stark reizend, fast ätzend, verursacht, wenn die Lösung nicht genügend verdünnt ist, bei innerlichem Gebrauch Schmerzen im Epigastrium und ruft, als Salbe oder Umschläge auf die Haut appliziert, Schmerzen, Erythem und Blasenbildung und auf Wunden einen oberflächlichen Ätzschorf hervor.

Schicksal im Organismus und Ausscheidung. Das Chloralhydrat wird mit dem Urin teilweise unverändert, teilweise nach Reduktion zu Trichloralkohol und Paarung mit Glykuronsäure als Urochloralsäure ausgeschieden; diese macht den Urin reduzierend und hat früher zu der falschen Annahme geführt, daß Chloral Glykosurie hervorrufe. Eine Bildung von Chloroform, wie früher vermutet wurde, findet nicht statt.

Gewöhnung und chronische Vergiftung. Beinahe alle beruhigenden und schlaferzeugenden Mittel haben, wie oben erwähnt, die unglückliche Eigenschaft, daß die Wirkung sich nach kürzerer oder längerer Zeit abschwächt, so daß sie bei fortgesetztem Gebrauch in immer größeren Dosen gegeben werden müssen. Chloralhydrat gehört in dieser Hinsicht zu den besseren Mitteln. Eine Gewöhnung daran tritt bei weitem nicht so schnell ein wie an Alkohol oder Morphin, aber sie findet doch statt; mit der Zeit müssen die Dosen erhöht werden und können schließlich eine Höhe erreichen, die bei dem normalen Menschen letal wirken würde, z. B. 16 g und mehr. Die Toleranz gegenüber den hohen Dosen erweist sich als sehr verschieden. Bei einigen entwickelt sich verhältnismäßig bald, bei andern erst nach vielen Jahren das polymorphe Krankheitsbild des *chronischen Chloralismus*. Die starke lokale Wirkung macht es leicht verständlich, daß allerhand Verdauungsstörungen zu den Frühsymptomen gehören. Sehr häufig bekommt man die verschiedensten Hautaffektionen zu sehen (die bei vorhandener Idiosynkrasie sich schon nach der ersten Dosis einstellen können), wie z. B. Urticaria, Petechien, Hautödem und

flüchtige Erytheme, die plötzlich bei den verschiedensten Gelegenheitsursachen (nach Genuß von warmen Getränken oder Alkohol) auftreten können. Bedrohliche Symptome sind heftige Anfälle von Atemnot, die sogar mit Erstickungstod enden können; auch hier spielt der Alkohol eine Rolle als begünstigender Faktor. Endlich sieht man eine Reihe von Symptomen, wie bei der chronischen Alkoholvergiftung, allgemeine Schwäche in geistiger wie körperlicher Hinsicht, periphere Lähmungen und Psychosen.

Therapeutische Anwendung. Bei *gewöhnlicher Schlaflosigkeit* gibt man anfangs kleine Dosen, die oft hinreichend sind, einen Zustand der Abgestumpftheit hervorzurufen, der der Vorläufer des Schlafes wird. Bei ernsteren psychischen Exaltationszuständen und bei *Geisteskrankheiten* sind große Dosen notwendig. Bei *Delirium tremens*, das früher mit sehr großen Dosen behandelt wurde, ist einige Vorsicht nötig, da die Wirkung des Chloralhydrates auf das vom Alkohol geschwächte Herz bedenklichen Kollaps herbeiführen kann. Bei *Fieberdelirien*, z. B. bei Typhus, braucht man nicht Chloralhydrat, sondern, wenn Beruhigungsmittel erforderlich sind, Opium oder Morphin. Als *krampfstillendes* Mittel ist Chloralhydrat in großen Dosen von unzweifelhafter Wirkung bei *traumatischem Tetanus* und ebenso bei *Strychninvergiftung*. Durch passende allmählich gesteigerte Dosen kann es gelingen, den Punkt zu treffen, wo die Krämpfe beinahe aufhören oder jedenfalls gemildert werden, ohne daß die narkotische Wirkung schon eine lebensgefährliche Tiefe erreicht hat. Umgekehrt vermag Strychnin in keinem nennenswerten Grade auf das verlängerte Mark zu wirken, wenn dieses durch Chloroform oder Chloral gelähmt ist. Bei *Asthma bronchiale* kann die frühe Anwendung großer Dosen den Anfall zum Aufhören bringen. Bei *Epilepsie* kann Chloral versucht werden und ist bei *Ecclampsia parturientium* in großen Dosen indiziert; bei sehr langwieriger und heftiger *Chorea* hat man einen protrahierten Chloralschlaf (1,2 g Chloral und 0,6 g Bromkalium, beim Erwachen eine kräftige Mahlzeit und darauf dieselbe Dosis) empfohlen. Bei *Seekrankheit* ist Chloral mitunter wirksam. *Äußerlich* wird es in 2—3 proz. Lösung auf Wunden angewandt.

Kontraindikationen. Chloral ist kontraindiziert bei allen ulzerösen und entzündlichen Prozessen im Verdauungskanal, speziell im Magen. Es muß mit großer Vorsicht bei Klappenfehlern und Herzschwäche jeder Art (hohes Fieber), sowie bei Lungenkrankheiten (Pneumonie, Phthisis, großen pleuritischen Exsudaten) angewandt werden. Bei Hysterie sieht man oft die atypische Wirkung, Exzitation statt Schlaf. Neurasthenische und hysterische Individuen sind am meisten der Gefahr der Gewöhnung ausgesetzt.

Die Behandlung der chronischen Vergiftung besteht in allmählicher Entziehung. Die *akute Vergiftung* wird mit Magenausspülung (Brechmittel sind unwirksam, wenn sich der Patient schon in Narkose befindet), Diureticis und im übrigen wie die Chloroformvergiftung behandelt. Bei fortgeschrittener Asphyxie ist die Prognose weit schlechter als während der Chloroformnarkose, weil die Ausscheidung des Chlorals viel längere Zeit erfordert. Die letale Dosis wird durchschnittlich auf 10 g angegeben, schwankt aber zwischen weiten Grenzen; man hat nach 5 g Tod und nach 30 g Wiederherstellung eintreten sehen. Sie hängt eben ganz von der Geschwindigkeit der Resorption ab.

Wie zu erwarten war, sind viele dem Chloralhydrat nahestehende Substanzen probiert worden. Intravenöse oder subkutane Ammoniakinjektionen erhöhen den Blutdruck und wirken erregend auf das Respirationszentrum. Dies brachte Schmiedeberg auf den Gedanken, eine Amidogruppe mit einer narkotisch wirkenden Kohlenwasserstoffgruppe zu kombinieren und damit ein Schlafmittel — das weiter unten zu erwähnende *Urethan* — herzustellen, das sich Kreislauf und Atmung gegenüber indifferent verhalten sollte. Diese Idee ist später oft benutzt worden, u. a. in dem von v. Mehring eingeführten *Chloralformamid,* wie der Name besagt, ein Additionsprodukt von Chloral und Formamid. Die Amidogruppe vermag sich jedoch dem mächtigen Chloral gegenüber nur schwach geltend zu machen. Chloralformamid verhält sich daher am ehesten wie ein verdünntes Chloral. In bezug auf den hypnotischen Effekt kann 1,5 g Chloralformamid gleich 1 g Chloralhydrat gerechnet werden.

Bromalhydrat ist weit giftiger als Chloralhydrat, besonders für das Herz, *Chloreton,* ein Kondensationsprodukt von Aceton und Chloroform, schon seit mehreren Jahren als lokalanästhesierendes Mittel bekannt, wirkt hypnotisch in etwas kleineren Dosen als Chloralhydrat. Nach Untersuchungen von Impens (1901) hat es aber bei Tieren eine weit geringere therapeutische Wirkungsbreite als das Chloral und verursacht in den hypnotischen Dosen ein bedeutendes Sinken des Blutdrucks. Ein anderes zur Chloralgruppe gehörendes Schlafmittel ist das *Isopral* oder Trichlorisopropylalkohol, das nach den bisher vorliegenden Erfahrungen dem Chloralhydrat sehr nahe steht, aber weniger schädlich für das Herz ist. Seine stark reizenden Eigenschaften schließen die Anwendung bei Magenkrankheiten aus. *Aleudrin* (der Carbaminsäureester eines Dichlorisopropylalkohols) enthält wie das Chloralformamid die Amidogruppe und soll nur geringen Einfluß auf Respiration und Zirkulation besitzen.

Eine weitere Gruppe von neuen Schlafmitteln ist dadurch charakterisiert, daß sie ebenfalls die Amidogruppe enthält, aber Brom an Stelle von Chlor. Dieser Konstruktionsplan ist den folgenden Mitteln gemeinsam, die, wie die hinzugefügten chemischen Namen besagen, nahe miteinander verwandt sind. **Adalin** (Bromdiäthylacetylharnstoff), mittelstarkes, oft gut wirkendes Hypnotikum und Sedativum. Da es bald ausgeschieden wird, tritt keine Kumulation ein. **Bromural** (Bromisovalerianylharnstoff) ist ein schwach wirkendes Einschläferungs- und Beruhigungsmittel, hat aber den Vorteil, sehr wenig giftig zu sein; auch bei Kindern anwendbar.

Paraldehyd.

Der Paraldehyd $(CH_3COH)_3$, der 1882 von Cervello eingeführt wurde, ist ein bedeutend schwächeres und minder zuverlässiges Mittel als das Chloralhydrat, hat aber dafür in den gewöhnlichen Dosen von 3—5 g keine nennenswerte Wirkung auf Herz oder Respiration. Paraldehyd besitzt einen großen Vorzug in seiner geringen Giftigkeit (zwei Geisteskranke, die jeder 50 g reinen Paraldehyd tranken, fielen nur in eine 14 bzw. 19 Stunden dauernde Betäubung, und selbst 104 g hatten nur einen 32stündigen Schlaf zur Folge). Er wirkt aber lokal stark reizend und ist daher bei Magen- und Darmkrankheiten kontraindiziert, sein erstickender Geruch, der leicht Husten auslöst, hindert seinen Gebrauch bei Bronchitis und Lungenkrankheiten, und endlich teilt er bei der Ausscheidung durch die Lungen der Exspirationsluft einen lange anhaltenden unangenehmen Geruch mit. Alkoholiker, die bald seine Verwandtschaft mit dem Alkohol entdecken, mißbrauchen ihn nicht selten. Die chronische Vergiftung äußert sich ungefähr wie die Alkoholvergiftung.

Amylenhydrat.

Amylenhydrat oder tertiärer Amylalkohol, $(CH_3)_2 \cdot C \cdot C_2H_5OH$, steht in seiner Wirkung zwischen Paraldehyd und Chloralhydrat. Es schmeckt erträglicher als Paraldehyd und wird vom Magen besser vertragen; vor dem Chloral hat es den Vorzug, weniger gefährlich zu sein. 2—4 g Amylenhydrat bringen in der Regel einen mehrstündigen Schlaf hervor, ohne deutliche Wirkung auf Atmung oder Blutkreislauf. Gefährlich ist Amylenhydrat wahrscheinlich erst in sehr großen Dosen, wie ein Fall, wo 27 g nur eine lange, etwas bedenklich aussehende Narkose hervorbrachten, schließen läßt. **Dormiol,** eine Verbindung von Amylenhydrat und Chloral, wird als schnellwirkend und in den meisten Fällen zuverlässig empfohlen. Es wird von manchen zu den besseren Schlafmitteln gerechnet, soll binnen $^1/_4$—$^1/_2$ Stunde einen 5—8stündigen Schlaf hervorrufen und selten unangenehme Nachwirkungen hinterlassen.

Sulfonal und Methylsulfonal (Trional).

Dargestellt im Jahre 1885 von Baumann und in die Heilkunde eingeführt 1888 von Kast, war Sulfonal eine Reihe von Jahren eines der meistbenutzten Hypnotika.

Sulfonal besitzt wirklich viele von den Eigenschaften, die man von einem guten Schlafmittel fordern muß. Es ruft in der Regel ohne vorausgehendes Exzitationsstadium einen ruhigen, mehrere Stunden dauernden Schlaf hervor, hat keinen unangenehmen Geschmack, reizt die Schleimhäute des Verdauungskanales nicht wie Paraldehyd und Chloral, verursacht keine Obstipation wie Opium oder Morphin, ist einigermaßen frei von unwillkommenen Nebenwirkungen auf Respiration und Zirkulation, die oft eine Kontraindikation für Chloral bilden, und endlich, was als großer Vorzug zu betrachten ist, ist es eines der wenigen Schlafmittel, bei dessen Gebrauch keine Gewöhnung eintritt, so daß auch bei längere Zeit fortgesetzter Anwendung die Dosen nicht gesteigert zu werden brauchen. Sein Fehler ist, daß die Wirkung langsam eintritt, oft erst nach $^1/_2$—1 Stunde oder

noch längerer Zeit. Diese spät eintretende Wirkung ist durch die schwere Löslichkeit und die daraus folgende langsame Resorption bedingt. Ebenso langsam wie das Sulfonal aufgenommen wird, wird es auch wieder aus dem Organismus ausgeschieden. Die Wirkung erstreckt sich daher nicht selten über längere Zeit als beabsichtigt in Form von Müdigkeit und Schläfrigkeit am nächsten Vormittag. Indessen hat die langsame Ausscheidung doch auch eine Lichtseite, insofern sich als willkommene Nachwirkung auch am Abend des zweiten Tages bisweilen Schlafneigung einstellt.

Sulfonal wird bei *gewöhnlicher nervöser Schlaflosigkeit* und als Beruhigungs- und Schlafmittel bei *Geisteskrankheiten* angewandt. Bei Phthisikern vermag es in gewissem Grade den *Nachtschweiß* einzuschränken und kann auch bei *akuten Fieberkrankheiten* mit Vorsicht gegeben werden. Unmittelbar schädliche Folgen (Anfälle von Angina pectoris) sieht man nur in einzelnen Fällen von Herzkrankheiten und Arteriosklerose.

Was vor allem dazu beitrug, dem Sulfonal anfangs einen Platz unter den geschätztesten Schlafmitteln zu verschaffen, war die Tatsache, daß es wenig giftig zu sein schien. In den wenigen beschriebenen Fällen akuter letaler Vergiftungen betrugen die Dosen ungefähr 30 g, aber selbst weit größere Mengen führten nicht notwendig den Tod herbei. Indessen haben sich die Anschauungen über die Ungiftigkeit des Sulfonals bei langdauernder Anwendung mit zunehmender Erfahrung völlig geändert. Schon eine Dosis von 1,0—1,5 g jeden Abend kann nach einige Wochen langem Gebrauch eine *gefährliche chronische Vergiftung* hervorrufen, die sich in eingreifenden Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen äußert. Das charakteristische Symptom ist *Porphyrinurie*. Der Urin wird spärlich, nimmt eine dunkel burgunderrote, im reflektierten Licht beinahe schwarze Färbung an (Hämatoporphyrin und Methämoglobin), reagiert sehr stark sauer und enthält oft Eiweiß, Zylinder und rote Blutkörperchen. Dazu kommen *Verdauungsanomalien*, hartnäckiges Erbrechen, Leibschmerzen, Diarrhöe oder Obstipation. Endlich beobachtet man Symptome von seiten des *Zentralnervensystems*, anhaltende Benommenheit und Unklarheit, Lähmungen, z. B. Ptosis, Ataxie und motorische Schwäche in den unteren Extremitäten. Sind nur die leichteren Symptome von seiten des Nervensystems, z. B. Benommenheit und unsicherer Gang vorhanden, so kann Heilung eintreten, dagegen ist bei eingetretener Urinveränderung die Prognose schon sehr zweifelhaft und Tod unter zunehmender Abmagerung und Herzschwäche ein häufiger Ausgang. Das Sulfonal wird im Organismus gespalten und als Sulfosäure (Äthylsulfosäure) im Urin ausgeschieden, aber die

Spaltung und Ausscheidung geht so langsam vor sich, daß sie selbst bei Tagesdosen von nur 1 g nicht mit der Zufuhr Schritt hält. Die Ursache der Vergiftung ist daher in einer Anhäufung (chemische Kumulation) im Körper zu suchen. Daraus ist die Lehre zu ziehen, daß man Sulfonal täglich nicht länger als etwa 1 Woche hintereinander gibt. Es hat sich gezeigt, daß Anämie und chronische Obstipation besonders zur Vergiftung disponieren. Ist diese eingetreten, so sorgt man für regelmäßige Abführung und gibt reichliche Mengen alkalischer Wässer in Verbindung mit Natriumkarbonat, das die Ausscheidung befördert.

Sulfonal hat die Formel $\begin{matrix}CH_3\\CH_3\end{matrix}\!>\!C\!<\!\begin{matrix}SO_2C_2H_5\\SO_2C_2H_5\end{matrix}$. Bei ihren Untersuchungen darüber, welche von den Komponenten des Sulfonals in Beziehung zu seiner hypnotischen Wirkung stehen, fanden Baumann und Kast, daß nur solche Sulfone, die im Organismus gespalten wurden und zugleich Äthylgruppen enthielten, wirksam waren. Die nur Methyl enthaltenden waren unwirksam. Man suchte infolgedessen das Sulfonal zu verbessern, indem man eine oder beide Methylgruppen durch Äthyl ersetzte, und nannte die neuen Körper Trional oder Tetronal. Von diesen erwies sich das Tetronal als weniger gut, das **Trional** (oder **Methylsulfonal**) dagegen als sehr brauchbar. Was die Intensität der Wirkung anlangt, so verhält es sich ungefähr wie das Sulfonal, wird jedoch leichter resorbiert und rascher gespalten und ausgeschieden. Die Gefahr einer chronischen Vergiftung ist daher geringer. Der Unterschied in letzterer Hinsicht ist jedoch nicht sehr groß, und man tut deshalb gut, dieselbe Vorsicht wie beim Sulfonal zu beobachten.

Urethan.

Wie schon oben (siehe Chloralformamid, Seite 34) erwähnt, liegt dem 1885 eingeführten Urethan der Plan zugrunde, durch Kombination einer narkotisch wirkenden Kohlenwasserstoffgruppe mit einer blutdruckerhöhenden und das Atemzentrum erregenden Amidogruppe ein möglichst unschädliches Schlafmittel herzustellen. Als Amidoverbindung wurde die dem Harnstoff nahestehende (hypothetische) Carbaminsäure gewählt und daran eine Äthylgruppe gebunden: NH_2—CO—OC_2H_5. Die neue Verbindung schien im Tierversuch (Kaninchen) alle Erwartungen zu erfüllen. Der Blutdruck hielt sich annähernd auf normaler Höhe, und die Atmung war kräftig und regelmäßig, selbst nach Dosen, die eine 1—2tägige Narkose hervorbrachten, aber beim Menschen hat sich die hypnotische Wirkung leider unsicher gezeigt.

Die Idee des Urethans hat zu andern Versuchen Anlaß gegeben, wirksamere Verbindungen dadurch herzustellen, daß man das Äthyl durch höhere

Alkoholradikale ersetzte. Ein Mittel dieser Art ist das Methylpropylcarbinol urethan oder **Hedonal** (Dreser 1899), das befriedigende Wirkungen bei gewöhnlicher Schlaflosigkeit gezeigt hat; bei stärkerer Unruhe ist es zu schwach und paßt, da es diuretisch wirkt, auch kaum bei Reizungszuständen an Nieren oder Genitalien.

Voluntal (Willstätter und Straub 1922) ist Carbaminsäuretrichloräthylester oder Trichlorurethan, $NH_2—CO—OCH_2CCl_3$, und steht also in seiner Zusammensetzung zwischen Chloral und Urethan. Durch den Eintritt von Chlor ist die Wirkung bedeutend verstärkt. Bei leichteren Fällen rufen 0,5 oder besser 1,0 g, bei schwerer Schlafstörung 2,0 g einen mehrstündigen Schlaf hervor, ohne unangenehme Folgen. Da es im Organismus rasch gespalten wird (nur ein kleiner Teil wird unverändert im Urin ausgeschieden), wird es vermutlich von kumulativen Wirkungen frei sein. Bei stärkerer motorischer Unruhe wirkt Voluntal zu schwach.

Diäthylbarbitursäure oder Veronal.

Zu den stickstoffhaltigen Mitteln, die sich vom Harnstoff herleiten, gehört ferner die *Diäthylbarbitursäure* (Diäthylmalonylharnstoff) oder *Veronal*, $\frac{C_2H_5}{C_2H_5}\!>\!C\!<\!\frac{CONH}{CONH}\!>\!CO$, das im Jahre 1903 von Emil Fischer und v. Mehring eingeführt wurde und gegenwärtig alle älteren Schlafmittel in großer Ausdehnung verdrängt hat. Es ist, was die schlaferzeugenden Eigenschaften anlangt, ungefähr doppelt so wirksam wie Chloralhydrat, greift jedoch dessenungeachtet in therapeutischen Dosen weder Atmung noch Herz an, wirkt lokal nicht reizend und beeinträchtigt die Verdauung nicht. Der Schlaf, der sich nach Dosen von 0,5 g nach durchschnittlich $^1/_2$ Stunde einfindet, ist in der Regel tief, traumlos und erquickend, selten von unangenehmen Nachwehen gefolgt. Als Nebenwirkungen können genannt werden: Müdigkeit und Mattigkeit am nächsten Tage (eine Folge der langsamen Ausscheidung, darüber unten mehr), Schwindel, Kopfschmerz, Übelkeit, Erbrechen, Diarrhöe und verschiedene Exantheme (Urticaria, Pemphigus, masernähnlicher Ausschlag), die von Jucken und bisweilen auch von Fieber begleitet sind. Alle diese Nebenwirkungen sind jedoch verhältnismäßig selten. Auch mit Rücksicht auf die *therapeutische Wirkungsbreite* steht das Veronal günstig da, insofern als von den wirksamen zu den gefährlichen Dosen ein großer Sprung ist. Die tödliche Menge kann auf 8—10 g veranschlagt werden. Doch hat man auch Todesfälle nach 3—5 g beobachtet.

Die *akute Vergiftung* ist dadurch charakterisiert, daß neben Narkose und Herzschwäche deutliche Zeichen von erhöhter Reflexerregbarkeit, die bis zu tetanusähnlichen Krämpfen steigt, und Exantheme

von derselben Beschaffenheit, wie oben erwähnt, auftreten. Ferner sinkt die Harnabsonderung stark oder kann fast ganz aufhören, während kleine Dosen schwach harntreibend zu wirken scheinen. Jacobj nimmt, auf Tierversuche gestützt, an, daß Veronal in toxischen Dosen besonders die Kapillarwände lähmt.

Die *Indikationen* des Veronals fallen mit denen der übrigen Schlafmittel zusammen: gewöhnliche nervöse *Schlaflosigkeit*, *Geisteskrankheiten* usw. Es scheint eine schwache schmerzstillende Wirkung zu besitzen und schafft nicht selten Linderung bei *Migräneanfällen*. Als Beruhigungsmittel ist Veronal bei den verschiedensten Krankheiten empfohlen worden, z. B. bei *Delirium tremens*, bei *nächtlicher Epilepsie*, gegen *Tremor* bei *multipler Sklerose*, nach *Augenoperationen*, wo tiefe Bettruhe notwendig ist, *gegen Keuchhusten*, bei *Schwangerschaftserbrechen* und *Seekrankheit*. Wie Sulfonal schränkt es auch den *Nachtschweiß* der Phthisiker ein.

Wie bereits erwähnt, hat Veronal rasch eine außerordentlich große Anwendung gefunden, aber die reiche Erfahrung, die man dabei gewonnen hat, hat gezeigt, daß es keineswegs so harmlos ist, wie es anfangs aussah. Seine Schwäche liegt darin, daß es so *langsam ausgeschieden* wird, eine Eigenschaft, die immer zu einiger Vorsicht mahnen muß. Veronal passiert zum größten Teil (etwa 70%) den Körper unverändert und findet sich im Urin wieder, aber schon nach einer einzigen Dosis von 0,5 g dauert die Ausscheidung mehrere Tage. Dies führt dazu, daß nach verhältnismäßig kurzem Gebrauch kumulative Wirkungen in Form eines anhaltenden leichten Rausches mit Unklarheit und schwankendem Gang auftreten können. Nach lange Zeit fortgesetztem Mißbrauch tritt eine ernstere *chronische Vergiftung* ein, die sich in dauerndem Rauschzustand, allgemeiner geistiger und körperlicher Schwäche, starkem Gewichtsverlust, unsicheren und zitterigen Bewegungen, Schlaffheit, Schwindel, häufigem Erbrechen, Appetitlosigkeit, Obstipation und schließlich epileptiformen Krämpfen äußert; auch Anämie und Porphyrinurie sind beschrieben. Wenn in dieser Hinsicht auch weniger gefährlich als das Sulfonal, so darf doch auch das Veronal nur kurze Zeit, z. B. eine Woche lang, hintereinander gebraucht werden und ist darauf eine Zeitlang wegzulassen, damit vollständige Ausscheidung stattfinden kann. Die Gefahr kumulativer Wirkung wird vermindert, wenn man es in einer größeren Menge warmer Flüssigkeit aufgelöst gibt, wodurch Diurese und Ausscheidung befördert werden; man erreicht zugleich damit, daß es schneller aufgenommen wird und wirkt.

Das Prinzip der Mischnarkosen (Potenzierung der Wirkung von Mitteln, die verschiedene Angriffspunkte haben, siehe S. 19) läßt sich

selbstverständlich auch bei den Schlafmitteln anwenden. Man verordnet z. B. kleine Morphindosen zusammen mit kleinen Veronaldosen und erzielt damit eine Wirkung, die das Additionsresultat deutlich übersteigt.

Behandlung der Veronalvergiftung. Bei akuter Vergiftung ist zunächst Magenspülung indiziert, dann sind Abführmittel (die jedoch in Narkose oft unwirksam sind), z. B. Natr. sulf. oder Infus. Sennae compos., sowie harntreibende Mittel anzuwenden. Bei chronischer Vergiftung sucht man die Ausscheidung durch alkalische Mineralwässer und andere Diuretika zu befördern; außerdem symptomatische Behandlung.

Veronal kann in verschiedener Weise variiert werden. Im **Luminal** ist eine Äthylgruppe durch C_6H_5 ersetzt. Durch die Einführung der Phenylgruppe ist die Wirkung sehr verstärkt. Luminal ist daher namentlich geeignet für sehr *hartnäckige Fälle von Schlaflosigkeit* und bei *Geisteskrankheiten.* Luminal hat auch eine ausgesprochen motorisch sedative Wirkung und ist in den letzten Jahren zu einem wichtigen Mittel bei *Epilepsie* geworden (über die Dosierung s. unter Präparate und Dosen), entweder allein oder unter gleichzeitiger Brombehandlung. Es wird auch bei *Chorea* und *Paralysis agitans* empfohlen. Hervorzuheben ist, daß Luminal in die Milch übergeht (ein neugeborenes Kind, dessen Mutter dreimal täglich 0,1 g Luminal erhielt, wurde soporös, erholte sich aber). Im **Dial** sind beide Äthylgruppen des Veronals durch Allyl ersetzt. Auch dadurch nimmt die hypnotische Wirkung beträchtlich zu.

Phanodorm ist ein hydriertes Luminal und wirkt etwas schwächer. Das bromhaltige **Noctal** nähert sich mehr dem Luminal. Eine andere Variante ist das **Somnifen,** eine Flüssigkeit, worin Diäthyl- und Isopropyl-propenyl-barbitursäure durch das basische Diäthylamin in Lösung gehalten werden. Kann auch intramuskulär oder intravenös angewendet werden. Bei letztgenannter Anwendung bewirkt es fast augenblickliche Narkose (versucht bei *Tetanus* und *Geisteskrankheiten*). Für allgemeinen chirurgischen Gebrauch dauert der Schlaf zu lange (12—24 Stunden) und endigt oft mit starker Exzitation, die von dem Lösungsmittel verursacht wird.

Phenyläthylhydantoin oder **Nirvanol,** hat, wie die Formel $\begin{matrix} C_6H_5 \\ C_2H_5 \end{matrix} > C < \begin{matrix} CONH \\ NHCO \end{matrix}$ zeigt, eine andere Konstitution, enthält aber ebenfalls eine Phenylgruppe. Es ist ein kräftiges Hypnotikum, das namentlich in Fällen, wo andere Schlafmittel versagen, Anwendung gefunden hat. In manchen Fällen (*Tabes, Cephalalgie*) wurde auch eine schmerzstillende Wirkung beobachtet. Im Tierversuch verhält es sich in passenden Dosen Atmung und Kreislauf gegenüber indifferent. Im praktischen Gebrauch hat es bisweilen unwillkommene Nebenwirkungen (Fieber, Exantheme) und nach mehrtägiger Anwendung kumulative Wirkung (Somnolenz) gezeigt.

Präparate und Dosen.

Chloralum hydratum, Chloralhydrat, $CCl_3 \cdot CH(OH)_2$. Farblose Kristalle von erfrischendem, an Melonen erinnerndem Geruch und unangenehmem, scharf kratzendem Geschmack, sehr leicht in Wasser löslich. *Innerl.* 0,5—1,0. Dos. max. **3,0**; für Kinder von 1 Jahr 0,1. Wird in Lösung mit schleimigem oder süßem Geschmackskorrigens verordnet, z. B. Chloral. hydrat. 5,0, Aqu. 50,0, Syrup. Althaeae 25,0. 1/2—1 Eßlöffel abends. Bei Tetanus 2,0 per Klysma aller 2 Stunden bis zur Wirkung. Subkutane Injektionen sind unzweckmäßig (starke Irritation). (Ein „*Bromidia*" benanntes Präparat [wie alle Geheimmittel nicht zu empfehlen] enthält angeblich in 1 Teelöffel etwa 1,0 Chloralhydrat und Bromkalium, sowie etwas Extract. Hyoscyami und Extract. Cannabis.)

Chloralum formamidatum, Chloralformamid, $CCl_3 \cdot CH(OH) \cdot NH \cdot CHO$. Farb- und geruchlose, leicht lösliche Kristalle. *Innerl.* 1,5—**4,0**. Reizt lokal nur wenig und kann daher in Pulver- oder Oblatenform gegeben werden.

Chloretonum, Acetonchloroform, Trichlorpseudobutylalkohol, $(CH_3)_2 \cdot CCl_3 \cdot COH + 1/2\, H_2O$. Weiße Nadeln mit Kampfergeruch, schwer löslich in Wasser. *Innerl.* 0,3—1,5. *Äußerl.* als lokales Anästhetikum in Form von Streupulver oder Salbe (5—10%). In 1—2proz. Lösung unter dem Namen *Anesin* oder *Aneson* in den Handel gebracht.

Isopralum, Trichlorisopropylalkohol, $CH_3 \cdot CCl_3 \cdot CH \cdot OH$, farblose, leicht in Wasser lösliche Prismen von kampferähnlichem Geruch und aromatischem, stechendem Geschmack. *Innerl.* 0,5—1,0—2,0; ist sehr flüchtig und wird am bequemsten in Tabletten zu 0,25 und 0,5 oder in Aqu. Menth. piperit. gelöst gegeben.

Aleudrinum, Dichlorisopropylalkoholcarbaminsäureester, weiße, in Wasser schwer lösliche Kristalle. *Innerl.* 1,0—1,5 als Schlafmittel, 0,5 3mal tägl. als Sedativum.

Adalinum, Bromdiäthylacetylharnstoff. $(C_2H_5)_2Br \cdot C \cdot CONH \cdot CONH_2$, weißer, kristallinischer, fast geruchloser, ein wenig bitter schmeckender Körper, wenig löslich in Wasser. *Innerl.* 0,5—1,5 pro dosi; als Sedativum mit 0,25 beginnend bis 2,5 pro die.

Bromuralum, α-Monobromisovalerianylharnstoff, $(CH_3)_2 \cdot CH \cdot CH \cdot Br \cdot CONH \cdot CONH_2$, weiße, schwach bittere, in kaltem Wasser schwer lösliche Kristalle. *Innerl.* 0,3—0,6. Für Säuglinge und kleinere Kinder 0,05—0,15 pro dosi.

Paraldehydum, Paraldehyd $(CH_3 \cdot COH)_3$. Wasserklare, farblose, ätherisch riechende Flüssigkeit, von erst brennendem, dann kühlendem Geschmack, in etwa 9 Teilen Wasser löslich. *Innerl.* 2,0—3,0—**5,0** in schleimigem oder süßem Vehikel: Rp. Paraldehyd 30,0, Aqu. 120,0, Sirup. Althaeae s. Sirup. Cerasi 100,0, 1—2 Eßlöffel abends. Oder 1 Teelöffel in Gerstenschleim oder Fruchtsaft.

Amylenum hydratum, Amylenhydrat, tertiärer Amylalkohol, $(CH_3)_2 \cdot C \cdot C_2H_2OH$. Klare, farblose Flüssigkeit von aromatischem Geruch und brennendem Geschmack, lösl. in 8 Teilen Wasser. *Innerl.* 2,0—3,4—**4,0** oder 1/2—1 Teelöffel in schleimiger oder süßer Suppe oder als Mixtur: Rp. Amylen. hydrat. 30,0 Aqu. Menth. piperit. 80,0, Sirup. Rubi Id. 40,0 1 Eßlöffel am Abend; umschütteln!

Dormiolum, Amylchloral, ölige, nach Kampfer riechende Flüssigkeit von brennendem, dann kühlendem Geschmack. *Innerl.* 0,5—1,0—3,0 in Kapseln oder 10proz. Lösung in Milch.

Sulfonalum, Sulfonal, Diäthylsulfondimethylmethan, $(CH_3)_2 \cdot C \cdot (SO_2C_2H_5]_2$. Farblose Kristalle, geruch- und geschmacklos, lösl. in 500 Teilen kalten und 15 Teilen kochenden Wassers. *Innerl.* 0,5—1,0. Zu verordnen „subtilissime pulverat.", mit einem Glas warmen Wassers oder dgl. zusammen zu nehmen, wodurch Auflösung und Resorption und damit die Wirkung beschleunigt werden.

Methylsulfonalum, Trional, $C_2H_5 \cdot CH_3 \cdot C \cdot (SO_2C_2H_5)_2$. Farblose, glänzende Kristallblättchen, schwach bitter schmeckend, löslich in 320 Teilen kalten und 10 Teilen kochenden Wassers. *Innerl.* 0,5—1,0.

Urethanum, Carbaminsäureäthylester, $NH_2 \cdot CO \cdot OC_2H_5$. Farblose, beinahe geruch- und geschmacklose Kristalle, sehr leicht löslich in Wasser und Alkohol. *Innerl.* für Erwachsene 2,0—4,0, ausnahmsweise bis 8,0 in Wasser aufgelöst, für Kinder unter 2 Jahren bis 0,25, für Kinder von 2—3 Jahren 0,5.

Hedonalum, Methylpropylcarbinolurethan, $NH_2 \cdot CO \cdot O(CH_3 \cdot CH \cdot C_3H_7)$, farblose, nach Pfefferminze riechende, schlecht schmeckende, schwer lösliche Kristalle. *Innerl.* 1,0—3,0.

Aponalum, Carbaminsäureester des Amylenhydrats. Weißes, schwer lösliches, kampferartig riechendes Kristallpulver. Mildes Schlafmittel, *innerl.* 1,0—2,0.

Voluntalum, Trichlorurethan, $NH_2 \cdot CO \cdot OCH_2 \cdot CCl_3$. Weiße, in kaltem Wasser wenig lösliche Nadeln, fast ohne Geschmack. *Innerl.* 0,5—2,0, als Sedativum 0,25 oder weniger, 2—3mal tägl.

Acidum diaethylbarbituricum, Diäthylbarbitursäure, Veronal $(C_2H_5)_2 \cdot C \cdot (CONH)_2 \cdot CO$, farblose, schwach bittere, in kaltem Wasser schwer lösliche Kristalle. *Innerl.* 0,3—**0,75** am besten in einem Bierglas voll heißem Wasser oder Tee aufgelöst. Für Säuglinge 0,025, ältere Kinder 0,05—0,07. *Natrium diaethylbarbituricum,* Veronalnatrium, Medinal, in 5 Teilen Wasser löslich, zu Klysmen und subkutanen Injektionen. Dosen wie Veronal.

Proponalum, Dipropylbarbitursäure, Formel, wie die vorhergehende mit Propyl statt Äthyl. Farblose, schwer lösliche Kristalle. *Innerl.* als Schlafmittel 0,15—0,2—0,5; wenig gebraucht. *Dialum,* Diallylbarbitursäure, weißes, schwer lösliches kristallinisches Pulver. Ein stark wirkendes Mittel, das mit denselben Indikationen wie Luminal gebraucht wird; *innerl.* 0,1—0,3.

Acidum phenylaethylbarbituricum, Äthylphenylbarbitursäure, Luminal, weißes, kristallinisches, in Wasser fast unlösliches Pulver von bitterem Geschmack. *Innerl.* 0,1—**0,4**. *Epilepsie.* Man beginnt mit 0,1—0,15 abends. Oft sieht man von diesen Dosen, bei denen man jahrelang bleiben kann, eine gute Wirkung. Falls notwendig, gibt man die genannte Dosis 2—3mal täglich oder 0,2—0,3 abends (ein Patient nahm ein ganzes Jahr 0,3 täglich ohne Beschwerden). Für kürzere Perioden hat man 0,3 dreimal täglich versucht.

Natrium phenylaethylbarbituricum, löslich und injizierbar. Dosen wie Luminal.

Paranovalum, Additionsverbindung von Veronal und Trinatriumphosphat. Der bittere Geschmack ist beseitigt. Gute Verträglichkeit und der auf das Phosphation zurückgeführte Mangel einer Nachwirkung werden als weitere Vorzüge angeführt. *Innerl.* 0,5—1,0.

Phanodormium, weißes, kristallinisches, schwer lösliches Pulver. *Innerl.* 0,15—0,20.

Noctalum, β-Bromisopropyl-propenylbarbitursäure. *Innerl.* 0,1—0,2.

Somnifenum, farblose Flüssigkeit, in 1 ccm die Diäthylaminsalze von 0,1 Diäthyl- und 0,1 Isopropylpropenylbarbitursäure enthaltend. *Innerl.* als Schlaf-

mittel 20—60 Tropfen, intramuskulär bis 4 ccm pro dosi. *Intravenös* bei Tetanus 2—4 ccm.

Nirvanolum, Phenyläthylhydantoin. Weiße, unlösliche, geschmacklose Kristalle. *Innerl.* 0,50—1,0. *Nirvanolnatrium,* wasserlöslich. *Subkutan* oder *intramuskulär* bei Geisteskrankheiten 0,5—1,0. Im Handel in Ampullen zu 0,5.

Alkohol.

Der Äthylalkohol ist seit vorhistorischer Zeit in Form verschiedener gegorener Getränke als Genußmittel bekannt. Er wird erhalten durch Gärung von Traubenzucker oder Rohrzucker bzw. Stärke, die vorher in Traubenzucker übergeführt sind. Außer bei der gewöhnlichen Darstellung entstehen große Mengen bei der Gärung des Brotteigs, die aber in der Hitze des Backofens beinahe vollständig verjagt werden. Auch auf andere Art als bei der typischen Gärung entsteht Alkohol; so findet er sich im fetten Humus, geht als Produkt der trockenen Destillation im Steinkohlenteer und Tieröl über und kommt in einzelnen Pflanzen als Buttersäureester vor. Im Tierreich ist Alkohol ein normales Stoffwechselprodukt und ist in den meisten Organen verschiedener Tiere nachgewiesen worden (Hund, Pferd, Kalb, Rind, Kaninchen, Meerschweinchen). Das Blut der Menschen enthält nach Kionka und Kühn 0,02 $^0/_{00}$ Alkohol.

Wirkungen. Das **gewöhnliche Bild** der Alkoholvergiftung ist so wohlbekannt, daß es genügen wird, seine Hauptzüge anzudeuten. — In kleinen Dosen erzeugt Alkohol bei den meisten das Gefühl geistigen und körperlichen Wohlbefindens, zufriedene, wohlwollende und mitteilsame Gemütsstimmung. Wird die Dosis erhöht, so entwickelt sich das, was man animierte Stimmung nennt, eine gewisse psychische Labilität, die die Individuen lebhafter als normal reagieren und sie in ihrem Auftreten freier und ungezügelter als sonst erscheinen läßt. Ein sehr allgemeines und charakteristisches Symptom ist, daß selbst bei sonst sehr schüchternen und verlegenen Leuten das Band der Zunge sich löst; die Reihe der Reden beginnt und alle sind — gleichfalls ein pathognostisches Symptom — sehr zufrieden mit dem, was sie selber sagen. Auf dieser Stufe der Wirkung ist der Kopf heiß, das Gesicht gerötet, die Karotiden klopfen, die Pulsation der Temporalarterien wird sichtbar, der Radialpuls steigt auf etwa 100 Schläge und ist wohlgefüllt. Bald zeigt sich auch, namentlich bei Leuten, die körperliche Arbeit verrichten, Neigung zu impulsiven, unüberlegten Handlungen und zum Prahlen mit körperlicher Stärke. Geistesarbeiter bewahren in der Regel den äußeren Anstand besser, sind aber im übrigen in analoger Weise affiziert; sie bekommen meist ein erhöhtes Selbstgefühl (selten das Umgekehrte), sie haben den Eindruck, als

könnten sie all die Schwierigkeiten des trivialen Alltagslebens leicht überwinden, fühlen sich überhaupt als vortrefflich ausgerüstete Individuen und richten ihr Reden und Handeln danach ein. Dieser Zustand ist es, der den stärksten Anreiz zum Alkoholgenuß bildet und die Flasche als einen Freund im Unglück erscheinen läßt. Wird der Genuß über dieses Stadium fortgesetzt, so entwickelt sich rasch der Rausch oder die akute Alkoholvergiftung. Das psychische Gleichgewicht geht vollständig verloren, es werden allerlei unmotivierte Handlungen begangen, der Gang wird schwankend, die Zunge versagt, die frühere Lebhaftigkeit wird von Mattigkeit und Neigung zu Schlaf abgelöst. Häufig stellen sich Übelkeit und Erbrechen ein, das Gesicht verliert seine Rötung und wird blaß. Nach sehr großen Dosen ist der Erfolg gleich dem der Äther- und Chloroformnarkose: vollständige Bewußtlosigkeit und Anästhesie, Muskelerschlaffung, weicher Puls, Temperaturfall, schnarchende Atmung, Cyanose und schließlich Tod infolge Respirationslähmung. Selbst nach vielstündiger Narkose endet die akute Vergiftung doch fast immer mit Erwachen und Erholung unter den bekannten Nachwehen, körperlicher und geistiger Depression, Erbrechen und quälenden Kopfschmerzen.

Das oben skizzierte Bild zeigt, daß der Alkohol, wie seine chemischen Verwandten, Äther und Chloroform, und alle die im vorigen Kapitel besprochenen Schlafmittel, auf das Zentralnervensystem in der Reihenfolge Gehirn, Rückenmark, verlängertes Mark wirkt, und daß die späteren Stadien der Wirkung in Lähmung bestehen. Über die Natur der beginnenden Alkoholwirkung herrscht dagegen Meinungsverschiedenheit. In zahlreichen Arbeiten verfechten Binz und seine Schüler die von alters her geltende Anschauung, daß der Alkohol erst exzitierend auf das Nervensystem und danach lähmend wirke, während Schmiedeberg die neue Lehre begründet hat, daß der Alkohol vom ersten Anfang an rein narkotisch wirkt, und daß die Exzitation nur eine scheinbare ist, indem gewisse Hirnfunktionen, die eine regulierende Rolle spielen und im täglichen Leben dem Auftreten des Menschen ein beherrschtes Gepräge geben, zuerst gelähmt werden. Er leitet alle die erwähnten Symptome, das veränderte Wesen, das unüberlegte Auftreten und die unbekümmerten Äußerungen über alles mögliche, wovon man sonst nichts versteht, einzig und allein davon ab, daß die feineren Grade der Urteilskraft, der Reflexion und namentlich der Selbstkritik zuerst verlorengehen, während andere untergeordnete Funktionen eine Zeitlang eine unbeherrschte Tätigkeit fortsetzen.

Es ist kein Zweifel, daß vieles, was man früher als Exzitation oder Erregung aufgefaßt hat, auf Schmiedebergs Weise zu deuten

ist, aber verschiedene Untersuchungen auf Gebieten, wo direkte Beobachtungen oder quantitative Messungen sich ausführen lassen, zeigen doch, daß der Alkohol anfangs oder in geringer Konzentration direkt erregend wirkt — die Protoplasmaströmung in Pflanzenzellen wird beschleunigt, die Erregbarkeit isolierter Froschnerven erhöht, die Fähigkeit, feine Unterschiede in Ton oder Lichtintensität wahrzunehmen, wird verschärft usw. — mit andern Worten, daß der Alkohol demselben Gesetz folgt wie mehrere andere lähmende Gifte.

Eine erweiterte Kenntnis der **psychischen Wirkungen** des Alkohols hat man in neuerer Zeit durch Benutzung der Methoden der experimentellen Psychologie erlangt. Kräpelin und seine Schüler waren bestrebt, eine quantitative Analyse des Einflusses auf verschiedene Arten der Gehirnarbeit, wie Addieren, Auswendiglernen, Auffassungsvermögen, Zeitbeurteilung, Wahlreaktionen usw., zu geben. Die Resultate zeigen, daß bereits mäßige Dosen in den meisten Fällen eine ausgesprochen lähmende Wirkung haben, und daß die leichteste, am wenigsten verwickelte Arbeit am wenigsten leidet. Die Fertigkeit im Addieren, hauptsächlich eine Sache der Übung, wird demnach selbst von großen Dosen (80 g) nicht weiter affiziert, während das Gedächtnis, an der Fähigkeit, Zahlenreihen auswendig zu lernen, gemessen, bereits nach vorausgehendem Genuß von 20—40 g deutlich geschwächt wird. Nach denselben Dosen leidet das Auffassungsvermögen (geprüft am Lesen von Silben und Worten, die dem Auge rasch durch einen schmalen Spalt gezeigt werden) in hohem Grade. Die Ideenassoziationen, d. h. die Assoziationen, die das Versuchsindividuum an ein aufgegebenes Wort zu knüpfen vermag, werden so verändert, daß die wertvollen inneren Assoziationen oder Gedankenassoziationen (z. B. Strom — Elektrizität) von äußeren Assoziationen, in denen Klanggleichheit, Reim u. dgl. die Hauptrolle spielen, abgelöst werden (Strom — Dom). Nach kleinen Dosen (7,5—10 g) wird anfangs eine Arbeit, die mit diesem oder jenem motorischen Akt verbunden ist, in der Richtung erleichtert, daß die Reaktionszeit kürzer wird, aber die Exaktheit der Arbeit leidet; wird das Versuchsindividuum aufgefordert, auf ein gegebenes Signal so rasch wie möglich eine von zwei im voraus verabredeten Bewegungen auszuführen, z. B. entweder mit der rechten oder der linken Hand („Wahlreaktion"), so greift es unter der Alkoholwirkung rascher zu, aber die Anzahl der Fehler wächst. Die Summe der vielfach variierten Versuche ist, daß die Gehirntätigkeit um so mehr leidet, je mehr intellektuelle Bearbeitung die empfangenen Eindrücke erfordern; die Versuchspersonen sind indessen selber stets der Meinung, daß sie unter dem Alkoholeinfluß bessere Arbeit geleistet haben — ein höchst charakteristischer Zug, dessen

Seitenstück man im täglichen Leben in der Form geschwächter Selbstkritik nach kleinen Alkoholdosen antrifft. Im ganzen sind all die interessanten Phänomene, die diese Experimente zutage gefördert haben, genauer betrachtet nur eine verkleinerte Wiedergabe der Symptome, die man brutaler entwickelt bei dem beginnenden Rausch wahrnimmt. Die Verkürzung der Reaktionszeit und die leichtere Auslösung von Bewegungen entspricht genau der Neigung des Berauschten zu impulsiven Handlungen, das Vorherrschen der oberflächlichen Ideenassoziationen der inhaltlosen Beredsamkeit, und das ganze Bild läßt sich als Lähmung deuten. Kräpelins Schlüsse laufen also darauf hinaus, daß große Dosen die sensorischen und intellektuellen sowie die motorischen Funktionen rasch lähmen, und daß nach kleineren Dosen auf letzterem Gebiete der Lähmung ein kürzer oder länger dauerndes Stadium der Erregung vorangeht. Ob bei sehr kleinen Gaben auch die Auffassung und Bearbeitung äußerer Eindrücke zunächst erleichtert sein kann, bevor die Erschwerung eintritt, wird unentschieden gelassen.

Der Einfluß auf die **Muskelarbeit** wird so untersucht, daß man eine bestimmte Last in regelmäßigem Tempo heben läßt, bis der Muskel sie nicht mehr zu heben vermag, dann folgt eine kurze Pause und darauf eine neue Kontraktionsreihe usw., bis zur vollständigen Ermattung. Umfassende Versuche, u. a. von Hellsten (1904) angestellt, ergaben, daß Alkohol fast unmittelbar nach dem Genuß die Leistungen erhöht; aber bald darauf (nach 4—10 Minuten) tritt eine verhältnismäßig langdauernde Herabsetzung der Arbeitsfähigkeit ein (2—10 Stunden), so daß die Gesamtarbeitsmenge nach Alkohol geringer wird; die angewandten Alkoholdosen (80 g) sind jedoch sehr groß.

Man stößt bei diesen Untersuchungen wieder auf denselben Zug: die Versuchspersonen haben selber fortwährend den Eindruck, daß sie, auch wenn die Leistungen schlecht sind, mehr leisten als ohne Alkohol. Die Ursache liegt in einer Verminderung des Müdigkeitsgefühls, also einer schwach narkotischen Wirkung. Das Resultat der erwähnten und anderer Muskelversuche läßt sich dahin zusammenfassen, daß Alkohol eine momentane und rücksichtslose Kraftentfaltung begünstigen kann, aber für ausdauernde Arbeit schädlich ist. Entsprechende Erfahrungen sind längst von professionellen Sportsleuten gemacht worden, die den Alkohol während des Trainings verbieten. Nach beendeter Arbeit wird das Erholungsvermögen durch geringe Alkoholdosen beschleunigt (Riesser und Simonson).

Wie der Alkohol auf die **Zirkulation** wirkt, ist zurzeit noch nicht aufgeklärt. Über das Verhalten des Blutdrucks sind die Angaben

verschieden. Auf Veranlassung von Binz, der ihm auch auf die Zirkulation eine direkt erregende Wirkung zuschreibt, angestellte Versuche ergaben beim Menschen nach 50—75 ccm Sherry ein ganz bedeutendes Steigen des *Blutdrucks*. Andere Untersucher haben bei Menschen und Tieren teils keine Wirkung, teils ein geringes Steigen gefunden, das von Kochmann und Dixon einer Verengerung der Abdominalgefäße zugeschrieben wird. Die *Hautarterien*, besonders des Gesichts, erweitern sich bei Menschen schon nach kleinen Dosen. Die beim gesellschaftlichen Alkoholgenuß eintretende Erhöhung der *Pulsfrequenz* ist eine sekundäre Wirkung, hervorgerufen durch die belebte Stimmung und ähnliche Nebenumstände. Eliminiert man alle störenden Faktoren, indem man das Versuchsindividuum im Bett liegen

Fig. 2. Isoliertes Kaninchenherz mit Ringer-Lockescher Salzlösung durchströmt. **A.** Normale Tätigkeit. **B.** Verbesserte Systole nach 2 Minuten langer Durchströmung mit 0,4% Alkohol. **C.** 0,8% Alkohol: erst noch höhere Systolen, aber bald darauf toxische Wirkung (Dixon).

und in Ruhe und Einsamkeit verdünnten Alkohol zu sich nehmen läßt, so bewirken selbst große Dosen keine Änderung der Pulsfrequenz.

Um den Einfluß der Gefäße auszuschalten und eventuell eine reine Herzwirkung zu erhalten, sind verschiedene Versuche mit dem isolierten Säugetierherzen angestellt worden. Diese haben mehreren Untersuchern das Resultat ergeben, daß das Herz von ganz geringen Alkoholmengen nicht deutlich beeinflußt, von großen nur geschädigt wird. Andere haben gefunden, daß starke Verdünnungen erregend wirken, namentlich wenn das Herz von vornherein dadurch geschwächt war, daß es zunächst eine Zeitlang ohne genügende Ernährung gearbeitet hatte, während die Wirkung ausblieb oder zweifelhaft war bei kräftigen, eben präparierten und gut ernährten Herzen. Das gleiche Verhalten: keine nachweisbare Wirkung auf das normale Organ, aber verbesserte Kontraktionen bei herabgesetzter Herztätigkeit, hat man, wie später auseinandergesetzt werden wird, auch beim Kampfer gefunden. Fig. 2 illustriert die Wirkung auf ein isoliertes Kaninchenherz.

Wahrscheinlich ist es die Gefäßerweiterung, die einen größeren Teil des Blutes als gewöhnlich in den oberflächlichen Arterien zirkulieren läßt, die den Alkohol zu einem **temperaturherabsetzenden** Mittel macht; nach den gewöhnlichen Dosen beträgt der Temperaturabfall nur 0,5—1°. Bei berauschten Individuen, die im Schlaf der Winterkälte ausgesetzt sind, kann die Temperatur infolge der vermehrten Wärmeabgabe durch die erweiterten Hautgefäße sehr stark fallen, eine in nördlicheren Breitengraden bisweilen vorkommende Todesursache.

Die Wirkung auf die **Atmung** wird untersucht, indem man ihre Größe, d. h. das Volumen der ein- oder ausgeatmeten Luft, in normalem Zustande und nach wechselnden Alkoholmengen mißt. Die Versuche ergeben, daß die Atmungsgröße nach mäßigen Dosen bei gesunden, ausgeruhten Individuen etwas zunimmt, weit mehr bei ermüdeten Individuen (wobei sich auch herausstellte, daß die Ätherarten, die das Bukett des Weines bedingen, einen bedeutenden Anteil an dieser Wirkung haben). Die Frage ist nun wieder, ob der Alkohol das Atemzentrum direkt reizt, oder ob die Volumenvergrößerung einen andern Grund hat; es könnte z. B. sein, daß der Wärmeverlust durch verstärkte Oxydation, die eine verstärkte Respiration zur Folge hat, gedeckt werden sollte, oder daß dies nur eine Folge der lebhafteren Magen- und Darmtätigkeit wie nach jeder gewöhnlichen Mahlzeit sei. Zahlreiche Untersuchungen haben keine Klarheit gebracht. Man hat sich u. a. bemüht, einen Maßstab für die Erregbarkeit des Atemzentrums zu finden in der Art, wie es auf Einatmung einer Kohlensäureatmosphäre von bestimmtem Gehalt, d. h. auf Anhäufung von Kohlensäure im Blut, reagiert. Falls die Erregbarkeit durch Alkohol erhöht wurde, mußte man erwarten, daß es empfindlicher reagierte als im normalen Zustand; indessen fand Loewy bei solchen Versuchen beim Menschen nach 35 ccm Alkohol keine deutliche Änderung der typischen Reaktion.

Schicksal im Organismus und Ausscheidung. — Ist der Alkohol ein Nahrungsmittel? Diese wichtige Frage ist jetzt nach vielen Kontroversen gelöst. Ursprünglich nahm man an, daß der Alkohol, nachdem er eine Zeitlang im Blut zirkuliert habe, unverändert aus dem Körper wieder ausgeschieden würde — und folglich nicht als Nahrungsmittel dienen könnte —, bis Binz und andere nachwiesen, daß nur wenige Prozent, nach den Untersuchungen von Atwater und Benedikt (1902) von einer Tagesdosis von 75 ccm nur 1—2 %, unverändert durch Nieren, Lungen und Haut ausgeschieden werden. Die Oxydation im Körper braucht eine gewisse Zeit; bei dem normalen Individuum nach einer einmaligen großen Dosis, z. B. 100 ccm, ungefähr

12 Stunden (s. Fig. 3, S. 51). In die *Milch* gehen nur geringe Spuren über; die Milch einer stillenden Frau, die 60 ccm Kognak erhalten hatte, enthielt in der nach 3 Stunden entnommenen Probe von 46 g nur 0,008 ccm Alkohol (Völtz und Pächtner). — Die Hauptmenge wird also im Körper verbrannt. Daraus, daß die Kohlensäureausscheidung und die Sauerstoffaufnahme beim Menschen nach Alkoholgenuß nur wenig wachsen, geht ferner hervor, daß der Alkohol nicht ohne Nutzen verbrennt, sondern an Stelle anderer Stoffe, die sonst in der gleichen Zeit verbrennen würden, und die er also spart, oxydiert wird, und die tägliche Erfahrung, daß Alkoholiker fett werden, führt zu dem Schluß, es sei vor allen Dingen das Fett, das gespart werde. Der letzte Punkt, der das größte Interesse hat und vielfach erörtert worden ist, ist nun die Frage, wieweit kann der Alkohol gleich Fett und Kohlehydraten bei seiner Verbrennung auch Eiweiß sparen. Dies kann auf zwei verschiedene Arten ausprobiert werden: Entweder man setzt der Nahrung Alkohol zu; dann muß, wenn der Alkohol Eiweiß spart, d. h. es vor Oxydation schützt, die Stickstoffausscheidung abnehmen. Oder man kann eine bestimmte Menge von Fett und Kohlehydraten in der Nahrung durch die ihrem Verbrennungswert entsprechende Menge Alkohol ersetzen; wenn der Alkohol an die Stelle dieser Stoffe treten kann, muß das Stickstoffgleichgewicht ungeändert bleiben. Nach den ersten Versuchen, die auf diese oder jene Weise angestellt wurden, sah es aus, als sei der Alkohol nicht imstande, Eiweiß zu sparen; indessen waren in diesen Versuchen die Alkoholperioden (wenige Tage) zu kurz. In einem Versuch, der im ganzen 35 Tage dauerte, kam Neumann zu dem richtigen Resultat. Nachdem er sich zunächst in einer „Normalperiode“ in Stickstoffgleichgewicht gesetzt hatte, wurden in Periode Nr. 2 (4 Tage) 77 g Fett der Nahrung weggelassen, mit der Folge, daß an Stelle des Fettes Eiweiß verbrannte und die Stickstoffausscheidung zunahm. In einer dritten Periode von 10 Tagen wurden entsprechend der fehlenden Fettmenge 100 g Alkohol zugefügt; in den ersten 4 Tagen ging der Stickstoffverlust weiter, in den letzten 6 Tagen trat jedoch wieder Stickstoffgleichgewicht ein. In der folgenden, 4. Periode wurde der Alkohol beibehalten, aber die 77 g Fett wieder zugefügt und jetzt wurde die Stickstoffbalance positiv; wurde schließlich in einer letzten Periode der Alkohol weggelassen, so stellte sich die Kurve wieder auf das ursprüngliche Niveau ein (Stickstoffgleichgewicht). Genau dasselbe Resultat ergaben spätere Untersuchungen, die auch bei Fieber vorgenommen worden sind (Ott). Man erklärt dies damit, daß große Alkoholdosen anfangs giftig wirken und vermehrte Eiweißkonsumption erzeugen, aber nach einigen Tagen hört dieser schädliche Einfluß auf,

und die Eiweißsparung kommt zum Vorschein. Wird die Versuchsanordnung so abgeändert, daß in den ersten Alkoholtagen kleinere Dosen genommen werden, dann bleibt die anfängliche Giftwirkung aus, und die Eiweißersparnis tritt rein zutage, gleichgültig ob es Fett oder Kohlehydrate sind, die durch Alkohol ersetzt werden. Das Resultat vieler und mühsamer Untersuchungen ist also, *daß Alkohol in mäßigen Dosen als Brennmaterial isodyname Mengen Fett und Kohlehydrate ersetzt und im selben Verhältnis wie diese Eiweiß spart.* Es ist überflüssig hinzuzufügen, daß dies nur prinzipielle Bedeutung hat, *da die Wirkungen auf das Nervensystem aufs entschiedenste dem Alkohol jeden reellen Wert als Nahrungsmittel für gesunde Menschen rauben.*

Verdauung und Resorption von Nahrungsmitteln. Kleine Dosen der konzentrierten Alkoholika (Schnäpse und Liköre) schärfen den Appetit und erzeugen durch den angenehmen Geschmack und die lokal reizende Wirkung auf die Schleimhäute Salivation und vermehrte Absonderung von stark saurem Magensaft. Die letztgenannte Wirkung erhält man indessen nur, wenn die Dosen so klein sind, daß die Alkoholkonzentration im Mageninhalt nicht über 3 % beträgt; steigt sie auf 5 %, so sieht man keine Wirkung, und eine Konzentration von über 10 % hemmt die Sekretion. Die Wirkung auf die Verdauung und die Resorption ist Gegenstand vieler Untersuchungen und sich widersprechender Erklärungen gewesen, die nach den oben erwähnten Stoffwechseluntersuchungen ihr Interesse verloren haben. Bei diesen wurde nämlich die Ausnutzung der Nahrung untersucht, indem man bestimmte, welche Mengen von Stickstoff, Fett und Kohlehydraten in den Normal- und den Alkoholperioden unbenutzt mit den Fäzes abgingen, und es stellte sich heraus, daß tägliche Alkoholdosen von 60—100—120 g ohne deutlichen Einfluß auf die Resorption der Nahrungsmittel waren. Der instinktive Gebrauch von Alkohol zu fetten Speisen, der früher als Beweis genommen wurde, daß der Alkohol die Fettverdauung befördere, beruht vermutlich darauf, daß der Eindruck, den konzentrierter Alkohol auf die Geschmacksnerven macht, geeignet ist, der bei reichlichem Fettgenuß leicht entstehenden Übelkeit entgegenzuwirken (vgl. den analogen Gebrauch anderer stark schmeckender Substanzen, z. B. des Senfs).

Ein anderer Einfluß auf den **Stoffwechsel** als der, daß der Alkohol bei seiner Verbrennung andere Substanzen spart, ist nicht bekannt. Da Alkohol bei Gichtkranken, wie bekannt, akute Anfälle hervorrufen kann, hat man dem Harnsäurestoffwechsel besondere Aufmerksamkeit geschenkt und gefunden, daß die Ausscheidung beim gesunden Menschen in der Regel unverändert bleibt, zuweilen aber vermehrt

wird. Die **Urinmenge** wird nach kleinen wie nach großen Alkoholdosen konstant etwas vermehrt; die Ursache dafür ist nicht genauer bekannt.

Lokal wirkt Alkohol reizend, da er Eiweiß fällt und Wasser anzieht. Auf der Haut erzeugt er durch seine Verdampfung das Gefühl von Kühle, in Form von Umschlägen unter dichter Bedeckung längere Zeit appliziert, Rötung, Entzündung und Blasen. Spiritus von über 70 % wirkt auf Schleimhäute fast ätzend. Alkohol wirkt **antiseptisch**, doch nicht in höherem Grade; bekanntlich kommt die Weingärung erst zum Stehen, wenn etwa 15 % Alkohol gebildet sind. Bakterien gegen-

Fig. 3. Alkohol im Blut nach einer einmaligen großen Gabe (1,57 ccm pro Kilo Körpergewicht): – – – bei Nichttrinkern, ——— bei mäßigen Trinkern, ——— bei Potatoren (nach Schweißheimer).

über scheint 70proz. Spiritus wirksamer als der konzentrierte Alkohol zu sein, der vielleicht nicht so leicht in die Bakterienkörper eindringt.

Gewöhnung und chronischer Alkoholismus. Die individuelle Reaktion auf Alkohol ist sehr verschieden. Durch langdauernden Gebrauch kann oft die Toleranz den akuten Wirkungen gegenüber stark gesteigert werden, so daß manche Menschen die Fähigkeit erlangen, mit einem gewissen Wohlbehagen Mengen (z. B. 1—2 Flaschen Branntwein täglich) zu genießen, die bei dem Ungeübten eine lebensgefährliche Vergiftung hervorrufen würden. Wahrscheinlich beruht dies teilweise auf einer „Angewöhnung der Nervenzellen“, teilweise auf einer mit der Gewöhnung erworbenen Fähigkeit, den Alkohol rascher zu verbrennen, denn Schweißheimer fand bei Potatoren nach gleichen Gaben einen niedrigen Prozentgehalt im Blut und ein Verschwinden desselben aus dem Blute in der Hälfte der Zeit, die bei Nichttrinkern erforderlich war (s. Fig. 3).

Anhaltender Alkoholmißbrauch erzeugt eine chronische Vergiftung, bei der nahezu alle Funktionen und Organe Schaden nehmen. Die ausführliche Beschreibung der Symptome ist Sache der Monographien; hier sollen nur die wichtigsten Züge angedeutet werden.

Zuerst und vor allem leidet das *Zentralnervensystem.* Die Herabsetzung der Leistungsfähigkeit des Gehirns, die eine vorübergehende Folge einzelner Exzesse ist, wird bei habituellem Mißbrauch permanent. Es stellt sich Stumpfheit und Gedächtnisschwäche ein, die geistige Energie und Elastizität, alle höheren Interessen gehen verloren, und das ganze Geistesleben bewegt sich (entsprechend der Verflachung der Ideenassoziationen, vgl. S. 45) auf einem niedrigeren Niveau, nicht nur bei notorischen Trinkern, sondern auch bei den viel zahlreicheren, deren gleichmäßiger Alkoholgenuß scheinbar ohne Schaden verläuft. Entzündungsprozesse in den *peripheren Nerven,* die erst in jüngerer Zeit erkannte Polyneuritis alcoholica, liegen den bekannten motorischen Symptomen, Tremor, Lähmungen und ataktischen Zuständen (Pseudotabes) zugrunde. Nächst den Anomalien von seiten des Nervensystems kommen am häufigsten *Schleimhautentzündungen* vor. Die lokal reizende Wirkung des Alkohols verursacht Katarrhe im Rachen und namentlich im Magen mit den bekannten Symptomen: Appetitlosigkeit, morgendlichem Schleimerbrechen und unregelmäßiger Abführung. Magenkatarrh und daraus folgende schlechte Ernährung zeigen sich um so eher, je konzentriertere Getränke genossen werden; bei Verdünnung wird diese lokale Wirkung abgeschwächt, und die Rolle des Alkohols als Sparmittel tritt hervor. Der typische Biertrinker ist daher fett, der typische Branntweintrinker mager, nur das Gesicht ist bei letzterem turgeszent, Nase und Wangen von erweiterten Gefäßen bläulich gefärbt und oft der Sitz von Akne rosacea; beim akuten Rausch hat die Farbe einen mehr roten Charakter (Arterienerweiterung). Von der größten Bedeutung für die Lebensdauer sind die Veränderungen, die in *Gefäßen, Nieren und Herz* auftreten. Die chronische alkoholische Endarteriitis ist eine der häufigsten Ursachen der Apoplexie. In den Nieren findet sich die bekannte Schrumpfung des interstitiellen Gewebes (Morbus Brightii). Das Herz leidet teils sekundär infolge von Nieren- oder Gefäßkrankheiten, teils primär durch eine chronische Myokarditis, die mit fettiger Degeneration und Schwund der Muskelsubstanz einhergeht. Die hieraus hervorgehende Herzschwäche ist im täglichen Leben oft latent (Alkoholiker scheuen körperliche Anstrengungen), sie wird aber zur häufigen Todesursache, wenn strenge Anforderungen an das Herz gestellt werden, z. B. bei akuten fieberhaften Krankheiten, vor allem Pneumonie. Außer dem Alkohol spielt bei bedeutendem Bierkonsum

auch die große Flüssigkeitsmenge, mit der das Herz belastet wird, eine schädliche Rolle (Herzhypertrophie, „Bierherz"). Auch chronische Krankheiten, namentlich Syphilis und Arthritis urica, nehmen bei Alkoholikern einen bösartigen Verlauf. Bei Frauen wird die Milchabsonderung herabgesetzt, wodurch indirekt die Kindersterblichkeit steigt.

Besonders verderblich sind die Wirkungen des chronischen Alkoholgebrauches bei *Kindern* (Zurückbleiben des körperlichen Wachstums und der geistigen Entwicklung, Neurasthenie, Epilepsie). Die *Nachkommenschaft von Trinkern* zeigt häufig die verschiedensten Belastungen — ein noch nicht genügend untersuchtes Kapitel; die wichtigsten Krankheiten, die mit Alkoholismus der Eltern in Verbindung gesetzt werden, sind Rachitis, Tuberkulose, Chorea, verschiedene psychische Abnormitäten, Geisteskrankheiten. Es ist indessen schwierig, die ursächlichen Verhältnisse aufzuklären. Alkoholmißbrauch ist oft ein andern Abnormitäten beigeordnetes Symptom, und man gibt dem Alkohol leicht die Schuld für Folgen, für die er in Wirklichkeit nicht verantwortlich ist. Jahrelange Alkoholisierung oder eine über die Hälfte des Lebens fortgesetzte fast tägliche schwere Alkoholvergiftung hatte bei verschiedenen Tieren keine merklichen Nachteile für die Nachkommen zur Folge (Rost und Wolf, Gyllensvärd). Dies stimmt vollkommen mit den Erfahrungen der Erblichkeitsforschung überein, die darauf hinauslaufen, daß Erbanlagen unabhängig von Vergiftungen sind.

Ein sehr eigentümliches Symptom des chronischen Alkoholismus ist das *Delirium tremens*, eine akute Geisteskrankheit von meist raschem Verlauf, deren Eigentümlichkeit es ist, daß sie mit den lebhaftesten Delirien und Gehörs- und Gesichtshalluzinationen verbunden ist (namentlich werden allerhand kleine Tiere, Fliegen, Schlangen, Ratten usw. gesehen). Der erste Anfall endet gewöhnlich nach einigen Tagen mit Heilung, die Rezidive können jedoch in dauernde Geisteskrankheit übergehen oder mit Kollaps und Tod enden. Der Ausbruch des Deliriums kann fast immer auf eine Gelegenheitsursache zurückgeführt werden, entweder ungewöhnlich große Exzesse in baccho, innere Krankheiten, speziell Pneumonie, oder gröbere Beschädigungen (Frakturen).

Ein von den gewöhnlichen Formen abweichendes Bild zeigt der Alkoholmißbrauch bei der sogenannten *Dipsomanie*, die mit ihren scharf begrenzten Anfällen und freien Intervallen der Epilepsie ähnlich ist und von vielen als eine Varietät dieser Krankheit bezeichnet wird. Die Dipsomanen (Quartalsäufer) sind oft Menschen, die monatelang ein geregeltes Leben führen können, bis sich die Vorboten eines

Anfalles, bei Frauen oft im Anschluß an die Menstruation, mit Angst, Kardialgie und starken Kongestionen melden, worauf das Ganze mit einem regulären epileptischen Anfall zum Abschluß kommen kann. Meist bleibt jedoch eine solche Entladung aus, die Angst nimmt zu, der Schlaf schwindet, es entwickelt sich eine tiefe Depression mit Unruhe und Bewegungsdrang, der Kranke wirft sich in unwiderstehlicher Begierde nach Alkohol auf alle Spirituosen (Wein, Branntwein, denaturierten Spiritus, Eau de Cologne usw.) und kann mehrere Tage mit Trinken fortfahren, ohne typischen Rausch, ohne Schlaf und ohne Katzenjammer. Ist der Anfall vorbei, so folgen mehrere Tage Bettlägerigkeit unter tiefer Niedergeschlagenheit und protrahierten Nachwehen; danach wird die tägliche Arbeit wieder aufgenommen und kann bis zum nächsten Anfall aufs pünktlichste besorgt werden. Nahe verwandt mit den Dipsomanen sind die neuropathischen, gefährlichen Individuen, die die pathologische oder *abnorme Alkoholreaktion* aufweisen; für sie ist charakteristisch, daß der Alkohol bei ihnen meist ohne die gewöhnlichen Zeichen der Betrunkenheit, schwankenden Gang usw., eine komplette Bewußtlosigkeit und Verwirrung erzeugt, oft verbunden mit den heftigsten Impulsen (dem Drang Blut zu sehen, sexuellen Gelüsten), denen blindlings Folge geleistet wird.

Therapeutische Anwendung. Früher wurde Alkohol beinahe regelmäßig bei *akuten fieberhaften Krankheiten* verordnet, unter der Voraussetzung, daß er stimulierend auf das Herz wirke. Bei Trinkern ist diese Behandlung rationell, aber im übrigen sind die Ansichten über seinen Nutzen in neuerer Zeit geteilt und die Indikationen für die Anwendung verschieden. Die Anschauungen gehen jetzt immer mehr nach der Richtung, daß die Darreichung von Alkohol bei Pneumonie, Typhus usw. bei normalen Individuen überflüssig ist. Viele Kliniker betrachten jedoch noch immer den Alkohol als ein unmittelbares Exzitans für das Herz und nehmen an, daß er bei Kollapszuständen kräftigere Kontraktionen hervorrufe (vgl. die oben S. 47 erwähnten Tierversuche über die Wirkung auf das schlecht arbeitende Herz). Vielleicht kann die Erweiterung der peripheren Gefäße in den Fällen, wo gesteigerter arterieller Tonus der Systole einen zu großen Widerstand bietet, eine Erleichterung für das Herz sein. Bei beginnender akuter „*Erkältung*" mit Fieber scheint Alkohol mit reichlichen Mengen warmen Wassers zusammengenossen wohltuend zu wirken; es ist nicht unwahrscheinlich, daß die Erweiterung der Hautgefäße der Kongestion in inneren Organen entgegenwirken kann.

Eine besondere Bedeutung ist der energischen Alkoholbehandlung bei septischen Fiebern, speziell *Puerperalfieber*, beigelegt worden, wo

man dem Alkohol geradezu antiseptische Wirkungen zugeschrieben hat. Eine direkt bakterientötende Wirkung kann aber natürlich nicht angenommen werden, denn der Alkohol ist ein so schwaches Antiseptikum, daß eine für Bakterien schädliche Konzentration im Blut unmöglich ist, auch wenn man kolossale Dosen auf einmal gibt. Durch Tierexperimente suchte man der Frage nach der Bedeutung des Alkohols bei septischen Krankheiten auf den Grund zu kommen. Die Resultate sind verschieden. Laitinen untersuchte an einem großen Material das Verhalten gegenüber Tuberkelbazillen, Milzbrandbazillen und Diphtherietoxin und fand nach kleinen wie nach großen Dosen nur ungünstige Wirkungen. Friedberger und C. Fränkel sahen bei Kaninchen nach einer einmaligen großen Dosis im Verein mit Choleravakzination die Menge der Immunkörper im Blut auf das $2^1/_2$fache steigen, aber nach fortgesetztem Gebrauch der gleichen Dosen stark abnehmen. Der Gesamteindruck aus diesen und andern Versuchen, z. B. Reichs Untersuchungen über die bactericide Fähigkeit des Blutes, die Phagocytose und die Resistenz der roten Blutkörperchen, ist der, daß die experimentelle Forschung noch nicht imstande ist, in der Frage über die Wirkung des Alkohols auf die Infektion oder Intoxikation bei Fieberkrankheiten eine zuverlässige Auskunft zu erteilen.

Sicher ist es jedenfalls, daß bei akuten Fieberkrankheiten der Alkohol als ein *Nahrungs-* und *Linderungsmittel* zu betrachten ist.

Der besondere Wert des Alkohols als Nahrungsstoff bei diesen Krankheiten, wo die Tätigkeit der Verdauungsorgane darniederliegt, besteht darin, daß er rasch und, im Gegensatz zu fast allen andern Nahrungsmitteln, unverändert, ohne Ansprüche an irgendwelche Verdauungsarbeit zu stellen, resorbiert wird, vollständig verbrennt und eine so große Verbrennungswärme besitzt, daß man dem Körper damit einen nicht unbeträchtlichen Teil der Kalorien, deren er bedarf, zuführen kann. (Ein Gramm Alkohol gibt 7,2 Kalorien, 1 g Fett 9,4 und 1 g Eiweiß oder Kohlehydrate ungefähr 4 Kalorien). Der Bedarf eines bettlägerigen Menschen kann auf höchstens 1500—2000 Kalorien pro 24 Stunden veranschlagt werden. 50 g Alkohol, die als Wein oder Branntwein leicht aufgenommen werden können, repräsentieren schon 360 Kalorien oder zwischen $^1/_4$ und $^1/_6$ des täglichen Bedarfs, was bei Patienten, die sich im Zustand der Inanition befinden, sehr wertvoll ist. Man hat die Frage aufgeworfen, ob diese Dosen nicht schädliche Wirkungen haben können, die ihre Bedeutung als Nahrungsmittel wieder aufheben. Darauf läßt sich kaum eine bestimmte Antwort geben. Jedenfalls ist dem Gewöhnungszustande des Patienten an Alkohol im jeweiligen Falle Rechnung zu tragen.

Die narkotischen Eigenschaften machen den Alkohol zu einem wertvollen *Genuß- und Linderungsmittel bei Fieberkrankheiten*, die beginnende Hirnlähmung, die selbst kleine Dosen erzeugen, läßt Hitze, Durst und unangenehme Empfindungen, die sich mit der erhöhten Temperatur einstellen, weniger stark zum Bewußtsein kommen und ruft eine gewisse Stumpfheit und Euphorie hervor, die einen wohltätigen Schlaf einleiten können. Als Linderungsmittel können daher kleine Alkoholdosen sehr wohl indiziert sein, lassen sich jedoch durch die neueren Antipyretika teilweise ersetzen.

Bei *chronischen Krankheiten* wurde Alkohol bis vor kurzem oft angewandt als appetiterregendes und ernährendes Mittel und als Schlafmittel bei langwieriger Rekonvaleszenz, bei schlecht genährten und schwächlichen Individuen, bei Phthisikern, Anämischen und Neurasthenikern. Man riskiert jedoch leicht Angewöhnung, und die Stimmung geht jetzt mit Recht dahin, bei den meisten chronischen Krankheiten den Gebrauch von Alkohol einzuschränken oder ganz aufzugeben. Besonders gilt dies von der Anwendung als „belebendes" Mittel oder Schlafmittel bei Neurasthenikern, die außerordentlich leicht und rasch Alkoholiker werden; die gewöhnlichen Schlafmittel, deren Gebrauch besser kontrolliert werden kann, sind weit vorzuziehen. Am wenigsten bedenklich ist der Alkohol bei alten Individuen. Kaum zu rechtfertigen ist längerer Gebrauch bei Kindern, wie oben erwähnt.

Bei *Appetitmangel* und Dyspepsie wirkt Alkohol in kleinen Dosen in der Regel gut, scheint jedoch bei Hyperacidität und Magengeschwür kontraindiziert zu sein. Konzentrierte Alkoholika sollen nicht auf leeren Magen genommen werden, sondern während oder nach der Mahlzeit, da Konzentrationen von mehr als 10% im Mageninhalt die Verdauung hemmen können (vgl. S. 50).

Bei *Diabetes*, besonders bei den schwereren Formen, wo nicht nur die Kohlehydrat-, sondern auch die Eiweißzufuhr eingeschränkt werden muß, ist Alkohol wertvoll als Nahrungsmittel und als ein Mittel, die einförmige fette Kost schmackhafter zu machen. Nach O. Neubauers Untersuchungen wird durch Alkoholzufuhr auch den Folgen des Kohlehydrathungers entgegengewirkt, indem die Ausscheidung von Aceton- und β-Oxybuttersäure abnimmt.

Injektion von einigen Tropfen etwa 96proz. Alkohols in Nerven bewirkt analog der Durchschneidung eine Unterbrechung der Leitung. Mit dieser jetzt häufig geübten Behandlung erreicht man oft langanhaltende Heilung von *Neuralgien*. Man soll nicht in gemischte Nerven injizieren (motorische Lähmung), sondern nur in rein sensible (z. B. bei Trigeminus- oder Okzipitalneuralgie).

Äußerlich wird Alkohol zu Waschungen bei phthisischen Schweißen verwendet, zu erfrischenden Frottierungen bei Fieber, zu juckenlindernden und kühlenden Umschlägen und als Bestandteil verschiedener schmerzstillender und hautreizender Linimente. Der *Desinfektion* von Händen und Operationsgebiet schickt man eine Waschung mit Alkohol oder Äther voraus in der Absicht, das Fett, das eine hinreichende Einwirkung wassergelöster Antiseptika auf die Haut verhindern würde, aufzulösen. Aus gleichen Gründen ist die Reinigung von Instrumenten mit Alkohol zweckmäßig. Spiritusumschläge (96 proz., 24 Stunden) werden bei *Lymphangitis, Phlegmone, Furunkeln, Panaritien und Erysipel* empfohlen: Die Entzündung soll oft zurückgehen oder jedenfalls die Ausbreitung verhindert werden, was man teils der antiseptischen Wirkung des Alkohols, teils der hervorgerufenen Hyperämie, die, wie man annimmt, die Bakterien schwächt (vgl. Biersche Stauung), zuschreibt.

Behandlung der Vergiftung. Bei akuter Vergiftung wird der Magen ausgespült. Ist die Temperatur stark gesunken, sorgt man für Erwärmung, bei drohender Respirationslähmung leitet man künstliche Atmung ein, als Stimulans für Herz und Gehirn wendet man Coffein an; auch Strychnin kann versucht werden. Der *chronische Alkoholismus* wird durch Entziehung in geschlossener Anstalt behandelt mit nachfolgendem langen Aufenthalt am gleichen Ort zum Übergang in dauernde Totalabstinenz. Aus dem wirklichen Trinker einen mäßigen Menschen machen zu wollen, ist verlorene Mühe. Die Entziehung geschieht am besten plötzlich oder jedenfalls im Verlauf einiger Tage; dabei riskiert man kaum (oder jedenfalls äußerst selten) einen Anfall von Delirium. Im Gegensatz zum Morphinisten leidet der Alkoholiker nur wenige Tage unter beschwerlichen, aber sehr selten gefährlichen Abstinenzsymptomen, wie tiefe Niedergeschlagenheit, Angst, Schlaflosigkeit, vermehrter Tremor, Anorexie und Alkoholdurst. Diese Symptome werden mit warmen Bädern, leichter Körperarbeit, Schlafmitteln und bitteren Mitteln bekämpft.

Präparate.

Alcohol absolutus, 99,4—99,7 Vol.-% Alkohol.

Spiritus mit 90—91 Vol.-% und **Spiritus dilutus** mit 68—69 Vol.-% Alkohol finden beide eine ausgedehnte Verwendung zur Herstellung von Extrakten, Tinkturen und vielen anderen pharmazeutischen Präparaten.

Wein ist gegorener Traubensaft. Der wichtigste Bestandteil ist Äthylalkohol, wovon *Bordeaux-* und *Burgunderweine* sowie *Rheinweine* 7—10% enthalten. Außer Alkohol und Kohlensäure wird bei der Gärung Bernsteinsäure und Glyzerin gebildet, das dem Wein einen vollen Geschmack verleiht, ferner höhere Alkohole und Ester der Essigsäure, Buttersäure und Önanthsäure, die sein Aroma bedingen; mehrere von diesen Estern bewirken ähnlich

wie Amylnitrit eine starke Kongestion nach dem Kopfe. Die roten Weine enthalten auch Gerbsäure. Naturweine können nicht mehr als etwa 15% Alkohol enthalten, da die Gärung aufhört, wenn die Konzentration höher wird. Den *Südweinen* (*Portwein, Sherry, Madeira* und *Marsala*) mit 16—23% Alkohol ist Spiritus zugesetzt und bisweilen zur Hebung des Geschmacks Most, d. h. ungegorener Traubensaft. *Champagner* ist Wein, dem nach beendeter Gärung Zucker zugesetzt wird und der von neuem auf Flaschen gärt; er enthält 10% Alkohol und freie Kohlensäure; die letztere bewirkt raschere Resorption und Berauschung.

Branntwein wird durch Destillation von gegorenem Zuckersaft verschiedener Herkunft gewonnen. Die meisten Branntweine enthalten 40—50% Alkohol, der bei der Destillation zusammen mit Wasser und flüchtigen aromatischen Verbindungen übergeht. Unter *Spiritus e vino, Kognak* oder „französischem Branntwein" verstand man ursprünglich nur das aus den Departements Charente und Charente inferieure stammende Weindestillat, jetzt umfaßt der Name jedoch alle Traubenbranntweine; enthält 37—41% Alkohol. *Whisky* wird aus Gerste hergestellt. *Arrak* wird aus gegorenem Reiszucker destilliert und *Rum*, der stärkste von allen Branntweinen mit 70—77% Alkohol, aus der Melasse des Zuckerrohrsaftes, d. h. dem nach Auskristallisation des Rohrzuckers zurückbleibenden Sirup, der, mit Wasser verdünnt, der Gärung überlassen wird. Der gewöhnliche *Kornbranntwein* ist verdünnter Spiritus (25 bis 40%) mit bitteren und aromatischen Substanzen versetzt oder destilliert.

Bier wird durch Gärung von Malz bereitet. Bayrisches Bier enthält 3 bis $4^1/_2$%, die stärksten englischen Biersorten bis zu 7—10% Alkohol, Hopfenbestandteile (Bitterstoff und ätherisches Öl), einige Prozent Dextrin, Zucker und $^1/_2$% Eiweißsubstanzen; sein Nährwert ist also im Gegensatz zu der populären Anschauung gering. Die dunklen Biersorten haben jedoch einen größeren Gehalt an Malzbestandteilen.

Kumys wird durch 1—3tägige Gärung kirgisischer Stutenmilch (9% Milchzucker) hergestellt; er enthält 1,5—2% Alkohol, geringe Mengen Fett und Milchsäure, 2,5% stickstoffhaltige Bestandteile, sowie freie Kohlensäure, die dem weißlichen Getränk einen erfrischenden Geschmack verleiht und es durch Beförderung der Resorption berauschender macht, als man nach dem Alkoholgehalt erwarten sollte. Ein ähnliches Produkt ist der *Kefir* der Kaukasier, aus gewöhnlicher Kuhmilch bereitet, indem man ihr „Kefirkörner" zusetzt, gelbliche Klumpen, die nach Käse und ranziger Butter riechen und verschiedene Mikroorganismen enthalten. Da der Kefirpilz im Handel zu haben ist, ist die Zubereitung leicht. Diese beiden Milchpräparate werden in Dosen von einigen Gläsern täglich bei Tuberkulose und Verdauungskrankheiten angewandt.

Yoghurt, eine besondere Art saure Milch, die in den Balkanstaaten ein beliebtes Nahrungsmittel ist, wird bereitet, indem man Ziegen- oder Kuhmilch auf das halbe Volum eindampft, auf 50° abkühlt und ihr ein besonderes Bakteriengemisch, das *Maya* genannt wird, zusetzt; darauf wird das Ganze 12 Stunden auf der genannten Temperatur gehalten. Das Resultat ist eine käsige, säuerliche Masse, die Milchsäure, etwas Alkohol und teilweise in Pepton und Albumose übergeführte Eiweißstoffe enthält. Mehrere haben gefunden, daß Yoghurt bei Diarrhöen bei Erwachsenen und Kindern nützlich sei, vermutlich indem es schädliche Darmbakterien vernichtet; es wird zugleich als ein gutes Nahrungsmittel bei geschwächter Verdauung gepriesen, jedoch nicht bei Hyperacidität.

Anhang.

Von einwertigen Alkoholen ist der Äthylalkohol zurzeit der einzige, der medizinische Bedeutung hat. Das vielbesprochene *Fuselöl*, das bei der Gärung zugleich mit dem Alkohol gebildet wird, hat je nach dem Ausgangsmaterial eine wechselnde Zusammensetzung. Der Hauptbestandteil ist der gewöhnliche *Amylalkohol* oder *Gärungsamylalkohol*, eine farblose Flüssigkeit von widerlichem, durchdringendem Geruch, der stark zum Husten reizt. Er wirkt einigermaßen ähnlich wie der gewöhnliche Alkohol, nur ist er etwa 4mal giftiger. Wenn dem Fuselöl so oft die Schuld an den unangenehmen Folgen des Branntweinrausches aufgebürdet wird, so ist das heutzutage unberechtigt, denn infolge der verbesserten Herstellungsmethoden kommt es in der Regel nicht in Mengen vor, die irgendwelche Bedeutung haben.

Methylalkohol und *Holzspiritus.* Man hat im Tierversuch gefunden, daß die Giftigkeit der Alkohole mit steigender Kohlenstoffzahl wächst, so daß Methylalkohol weniger giftig ist als Äthylalkohol, dieser weniger giftig als Propylalkohol usw. Trotzdem hat man in den letzten Jahren dem Methylalkohol, CH_3OH, große toxikologische Bedeutung zugeschrieben. Der Grund dafür ist, daß er den Hauptbestandteil des durch trockene Destillation von Holz hergestellten ,,Holzspiritus" bildet, der seiner Billigkeit wegen als Berauschungsmittel mißbraucht wird und sich als viel gefährlicher wie der gewöhnliche Alkohol erwiesen hat. Zur Herbeiführung des Rausches bedarf es größerer Dosen als beim Äthylalkohol, aber die Vergiftung dauert länger und ist von sehr viel bösartigerem Charakter.

Die hervortretenden Symptome bestehen in Herz- und Muskelschwäche, Krämpfen, Erregungszuständen, sogar Tobsuchtsanfällen, heftigen Unterleibsschmerzen, Schüttelfrost, Abnahme des Sehvermögens, Cyanose und Dyspnoe. Die Narkose endet im Gegensatz zum gewöhnlichen Alkoholrausch oft mit dem Tode. Nach wiederholter Vergiftung (selten nach einem einzigen Rausch) tritt in einer bedeutenden Prozentzahl der Fälle bleibende Blindheit ein, hervorgerufen durch Neuritis und Atrophie des Sehnerven. Die letale Dosis wird auf 50—75 g veranschlagt, aber man hat lebensgefährliche Vergiftungen schon nach viel kleineren Dosen (11,5 g) gesehen. Die Ursache für die Giftigkeit des Methylalkohols liegt wohl darin, daß er sich im Körper anders verhält als Äthylalkohol. Zunächst verbrennt er nicht vollständig, sondern wird teilweise nur zu Ameisensäure und Aldehyd oxydiert (Pohl). Dann zirkuliert Methylalkohol sehr viel länger in unverändertem Zustand; bei einem Hund war das Blut nach einer einzelnen Gabe Äthylalkohol schon nach einem Tag alkoholfrei, während Methylalkohol nach gleicher Gabe sich noch nach 5 Tagen nachweisen ließ. Bei wiederholten Dosen tritt daher kumulative Wirkung ein. Schmiedeberg ist der Ansicht, daß es sich um eine durch die Ameisensäure bedingte Acidose handelt.

2. Stickoxydul.

Obgleich diese Verbindung nicht zu den organischen Körpern gehört, soll sie doch aus praktischen Rücksichten hier im Anschluß an die Narkotika der Fettreihe besprochen werden. Das Stickoxydul wurde 1776 von Priestley entdeckt und 1799 von Davy, der durch Experimente an sich selber dessen eigentümliche Eigenschaften

kennen lernte, analysiert. Schon 1844, also früher als Chloroform und Äther, wurde es von dem amerikanischen Zahnarzt Wells als Anästhetikum angewandt, fand aber erst 1868 Eingang in Europa. Eine eingehende Kenntnis dieser Gasart verdanken wir vor allem Paul Berts Untersuchungen.

Wirkungen. Wird das unverdünnte Gas eingeatmet, so stellt sich die Wirkung momentan ein: Unter Ohrenklingen und -sausen schwindet das Bewußtsein, und unter leichter Cyanose tritt Analgesie ein — alles im Laufe einer Minute. Wird die Einatmung jetzt unterbrochen, so dauert die Anästhesie nur 20—30 Sekunden, vielleicht ein wenig länger, und der Patient erwacht bei vollem Wohlbefinden. Wird die Einatmung dagegen fortgesetzt, so tritt Asphyxie und Tod unter dem gewöhnlichen Erstickungstypus ein. Die Zeit, die bis zum Eintritt des Todes vergeht, ist etwa die gleiche wie beim Aufenthalt in einer indifferenten Gasart, z. B. Wasserstoff oder Stickstoff, nur mit dem Unterschied, daß Erstickungskrämpfe wegen der narkotischen Wirkung oft ausbleiben oder nur schwach entwickelt sind.

Zwei Faktoren machen sich in diesem Bilde geltend. Erstens ist das Stickoxydul ein echtes *Anästhetikum*, das das Großhirn lähmt. Zweitens ist Stickoxydul eine Gasart, die erst bei hoher Temperatur dissoziiert wird und als Sauerstoffquelle dienen kann. Glühende Kohle flammt in einer N_2O-Atmosphäre auf wie in reinem Sauerstoff, die mit geringer Wärme brennende Schwefelflamme erlischt dagegen; noch viel weniger ist das Hämoglobin imstande, sich den Sauerstoff des Stickoxyduls anzueignen; daher die rasch eintretende Asphyxie.

Anders gestalten sich die Symptome, wenn Stickoxydul mit so viel Sauerstoff (21 Volumprozent), wie die Luft enthält, gemischt eingeatmet wird. Dabei fällt jede Asphyxie weg, aber auf der andern Seite wird N_2O unter geringerem Druck aufgenommen — nur $^4/_5$ Atmosphären — und im Blute nicht in hinreichender Menge gelöst, um volle Narkose hervorzurufen. Es kommt nur zu einem vergnügten Rausch, lebhafter Ideenflucht, Munterkeit und Lachen (Lustgas). Die Schmerzempfindung wird etwas abgestumpft, jedoch keine Analgesie erreicht.

Die Vorteile der beiden beschriebenen Zustände, die Anästhesie des ersten mit der Ungefährlichkeit des zweiten zu vereinigen, war das Ziel einer Reihe sinnreich ausgeführter Versuche von Paul Bert. Er erreichte es, indem er eine Mischung von 85 Teilen Stickstoffoxydul und 15 Teilen Sauerstoff unter einem Überdruck von $^1/_4$ Atmosphäre einatmen ließ. So erhielt das Blut den notwendigen Sauerstoff, und unter dem erhöhten Druck wurde zugleich genug N_2O aufgenommen, um die volle Wirkung zu entfalten. Auf diese Weise konnte die erstrebte ideale Narkose erreicht werden. Ein Hund z. B.

wurde 72 Stunden in einem gefahrlosen Schlaf gehalten. Für die Praxis bietet der hohe Überdruck technische Schwierigkeiten.

Anwendung. Stickoxydul wurde zu sehr *kurzdauernden Operationen* angewandt, fast ausschließlich in der zahnärztlichen Praxis, ist aber jetzt von der Lokalanästhesie fast ganz verdrängt. Auf Millionen Narkosen werden nur wenige Todesfälle gezählt. Da die Reflexe nicht verschwinden, benutzt man die beginnende Cyanose als Zeichen, daß die Anästhesie eingetreten ist. Dieselbe Erhöhung des Blutdrucks, die jede Erstickung begleitet, tritt auch beim Einatmen von Stickoxydul auf und verbietet seine Anwendung bei älteren, an Arteriosklerose leidenden Personen.

Zur Zeit arbeitet man an verschiedenen chirurgischen Kliniken daran, mit Hilfe von Kombinationen, z. B. vorausgehende Morphinskopolamininjektion oder gleichzeitige Inhalation kleiner Äthermengen, die N_2O—O_2-Narkose auch für größere Operationen brauchbar zu machen. Bei Geburten sind wenige (3—6) Atemzüge N_2O sofort bei Beginn jeder Wehe oft hinreichend, um einen schmerzlosen Verlauf zu erzielen.

Präparat.

Nitrogenium oxydulatum, Stickoxydul, N_2O. Farb- und geruchloses Gas von süßlichem Geschmack, leicht in Wasser löslich. Wird bei 30 Atmosphären Druck oder bei —88° zu einer farblosen Flüssigkeit verdichtet, die bei noch stärkerer Abkühlung zu einer eisähnlichen Masse erstarrt. Wird in komprimiertem Zustande versandt und angewendet.

3. Blausäure.

Der Entdecker der Blausäure und ihr erstes Opfer war der schwedische Chemiker Scheele; er starb an den Dämpfen, als eine Flasche zerbrach (1786).

Blausäure kommt im Pflanzenreich frei oder in Form von *Glykosiden*, aus denen sie durch Spaltung entsteht, vor. Das bekannteste ist das *Amygdalin* der bitteren Mandeln, das durch Einwirkung des begleitenden Fermentes Emulsin in Blausäure, Bittermandelöl (Benzaldehyd) und Zucker gespalten wird. Dasselbe oder ähnliche Glykoside finden sich in mehreren der gleichen Familie angehörigen Pflanzen, z. B. in den Samen der Kirschen, Pflaumen, Aprikosen und Pfirsichen, in dem südeuropäischen Prunus Laurocerasus und in vielen andern Pflanzen, die verschiedenen Familien angehören. Im Tierreich trifft man Blausäure bei einzelnen Tausendfüßlern (Fontaria gracilis) in bestimmten, wahrscheinlich zur Verteidigung dienenden Hautdrüsen, deren Sekret bei Berührung des Tieres ausströmt.

Wirkungen. Die Blausäure *wirkt von allen Giften am schnellsten.* Über die nach großen Dosen folgenden Symptome ist daher nicht viel zu berichten. Mitteilungen über Selbstmörder, die eine Flasche Blausäure geleert haben und der fulminanten, sogenannten apoplektischen Form der Vergiftung erliegen, besagen nur, daß sie ,,wie vom Blitz getroffen" umfallen, einen Schrei ausstoßen und nach ein paar tiefen Atemzügen unter Krampfzuckungen sterben. Bei langsamerem Verlauf, z. B. nach Aufnahme eines Teelöffels der 1—2 % HCN enthaltenden Präparate verschiedener Pharmakopöen, kann man mehrere Phasen in dem Vergiftungsbilde beobachten. Nach einem kurzen Prodromalstadium mit heftiger Angst, Schmerzen in der Herzregion und einem Gefühl, als ob die Brust zusammengeschnürt würde, treten Dyspnoe und Respirationskrämpfe ein: seltene, angestrengte Atembewegungen mit kurzen Inspirationen und langen Exspirationen, die von einer Pause gefolgt sind. Bald schließt sich daran das konvulsive Stadium: heftige, universelle Krämpfe, teils klonischen, teils tonischen Charakters, die sich bis zum Tetanus steigern. Den Schluß bildet das asphyktische Stadium, in welchem die Atmung aussetzend und oberflächlich wird; zuletzt gibt es zwischen den einzelnen schwachen Atemzügen lange Pausen, und der Tod tritt ein. Der Ausgang der Vergiftung pflegt ungewöhnlich rasch entschieden zu sein; sofern nach 1 Stunde die Atmung noch im Gang ist, kommt es meist zu baldiger und vollständiger Heilung. Die kleinste letale Dosis ist etwa 0,06 g HCN.

Die beschriebenen Symptome zeigen, daß die Blausäure zuerst das Respirationszentrum im **verlängerten Mark** reizt und bald darauf lähmt. Aus Tierversuchen geht hervor, daß das vasomotorische Zentrum in ähnlicher Weise angegriffen wird und daß die Zirkulation Veränderungen zeigt, die denen der Respiration entsprechen. Wird durch künstliche Atmung der Erstickungstod verhindert, so wird das Sinken des Blutdrucks die Todesursache.

Gleichzeitig mit der Einwirkung auf das Zentralnervensystem tritt eine sehr eigentümliche, von Geppert näher beschriebene **Stoffwechselveränderung** auf, die darin besteht, daß der normale Gaswechsel im Körper aufhört. Während das Blut die Kapillaren passiert, gibt es nicht wie sonst Sauerstoff ab, sondern behält in den Venen dieselbe hellrote Farbe und ungefähr die gleiche Sauerstoffmenge, die es in den Arterien hatte. Es geht also beinahe kein Sauerstoffverbrauch vor sich, die Oxydationen sind gehemmt, und infolgedessen geht auch die Kohlensäureproduktion herab. Dabei ist der Sauerstoff nicht etwa fester an den Blutfarbstoff gebunden wie unter normalen Verhältnissen, denn außerhalb des Organismus trennt er sich mit

Leichtigkeit los, und das Blut nimmt venöse Beschaffenheit an. Die Ursache der Herabsetzung des Sauerstoffverbrauches kann also nicht im Blute, das disponiblen Sauerstoff in gewöhnlicher Menge enthält, liegen, sondern muß darin gesucht werden, daß *die Blausäure die Gewebe der Fähigkeit, Sauerstoff aufzunehmen, beraubt* (Fermentlähmung). Damit stimmt überein, daß die Blausäure auch niederen Tieren und Pflanzen gegenüber als *Protoplasmagift* auftritt; sie hemmt Gärung und Fäulnis, die Tentakeln der insektenfressenden Droseraarten stellen ihre Bewegungen ein, und Samen vermögen nicht zu keimen, solange Blausäuredämpfe gegenwärtig sind. Ein Phänomen gleicher Natur ist es, daß Blut beim Schütteln mit Blausäure seine katalytische Wirkung auf Wasserstoffsuperoxyd fast ganz verliert, wie auch die Fermentwirkungen der kolloidalen Metalle gelähmt werden (s. Einleitung zu den schweren Metallen). Mit Hämoglobin und Methämoglobin bildet die Blausäure Verbindungen, denen jedoch keine Bedeutung für die Vergiftung zuerkannt werden kann, da die Wirkung bei „Salzfröschen", deren Blut durch Salzlösung ersetzt ist, in allen wesentlichen Punkten dieselbe ist wie bei normalen Tieren.

Lokal wirkt die Blausäure anästhesierend; sogar die Empfindlichkeit der Haut wird herabgesetzt, und nach längerer Berührung mit einer 2proz. Lösung kann ein tagelanges „Handschuhgefühl" zurückbleiben.

Das rasche Eintreten der Vergiftung und die auffallend rasche Wiederherstellung nach nicht tödlichen Dosen zeigen, daß die Blausäure außerordentlich leicht resorbiert und ebenso rasch wieder unschädlich gemacht wird. Vermutlich wird sie teilweise durch die Lungen ausgeschieden, teilweise in relativ unschädliche Rhodanverbindungen übergeführt.

Die Giftigkeit **anderer Cyanverbindungen** hängt davon ab, inwieweit sie im Organismus Blausäure abgeben. *Cyankalium*, das nach Blausäure riecht, weil diese schon durch die Kohlensäure der Luft daraus vertrieben wird, ist sehr giftig (letale Dosis etwa 0,15 g) und, da es infolge seiner technischen Verwendung verhältnismäßig leicht zugänglich ist, ist es diejenige Cyanverbindung, die die meisten Vergiftungen verursacht (Selbstmorde, Fruchtabtreibungsversuche). Es ruft, da im Magen HCN allmählich frei wird, die Symptome einer langsamer verlaufenden Blausäurevergiftung hervor, und außerdem, da es wie Kali causticum ätzend wirkt, starke Schmerzen und Gastritis. Wird das Cyan fest gebunden, so wird es unschädlich gemacht. *Gelbes Blutlaugensalz* ist daher in der Regel unschädlich und verursacht, da es von der stark verdünnten Magensalzsäure nicht angegriffen wird, in großen Dosen nur Diarrhöe wie Glaubersalz. Wird es dagegen im

Magen mit größeren Mengen starker Säuren zusammengebracht, so kommt es zur Blausäurevergiftung. *Bittere Mandeln* enthalten 3% Amygdalin, und ein Stück liefert ungefähr 1 mg Blausäure.

Die **therapeutische Anwendung** der Blausäurepräparate ist zurzeit gering. Sie werden hauptsächlich als *geschmacksverbessernde Mittel* benutzt, ferner gegen *Übelkeit, Erbrechen* und *Kardialgie*, wo sie infolge ihrer lokalanästhesierenden Wirkungen Dienste als Linderungsmittel leisten können.

Behandlung der Vergiftung. Bei den rasch verlaufenden Vergiftungen kommt jede Behandlung zu spät. Bei langsamerem Verlauf und bei Cyankaliumvergiftung wird der Magen vermittelst Magenspülung oder Apomorphininjektion entleert und mit einer verdünnten Lösung von Kaliumpermanganat (1 : 5000), die den Cyanwasserstoff zu unschädlicher Cyansäure oxydiert, ausgespült. Gegen das resorbierte Gift ist wenig zu machen. Man kann intravenöse Injektion von 100 ccm oder mehr 1proz. Lösung von Natriumthiosulfat versuchen, die das Cyan in Rhodanverbindungen überführt. Im übrigen werden künstliche Atmung und Kampferinjektionen empfohlen.

Präparate und Dosen.

Amygdalae amarae, bittere Mandeln; Samen von Prunus Amygdalus, var. amara (Rosaceae, Südeuropa). Die bittere Form ist wahrscheinlich die ursprünglichere, die süße Varietät ein Kulturprodukt (vgl. wilde und veredelte Äpfel).

Aqua amygdalarum amararum, Aqua Laurocerasi, Bittermandelwasser. Enthält $^1/_{10}$% HCN. *Innerl.* 10—20 Tropfen mehrmals täglich. Dos. max. 2,0.

Anhang.

Ätherisches Bittermandelöl und *Nitrobenzol.* Die Spaltung des Amygdalins geht nach folgender Gleichung vor sich:

$$C_{20}H_{27}NO_{11} = HCN + C_6H_5COH + 2\,C_6H_{12}O_6$$

Amygdalin = Blausäure + Benzaldehyd (äth. Bittermandelöl) + Traubenzucker

Bei der Spaltung wird indessen nicht die ganze Blausäuremenge frei, sondern ein Teil bleibt lose an Benzaldehyd gebunden (Benzaldehydblausäure). Dieses „rohe Bittermandelöl", das bis 14% HCN enthalten kann, ist selbstverständlich sehr giftig. Das reine Öl oder der Benzaldehyd, der jetzt synthetisch hergestellt wird, hat dagegen bezüglich der Wirkungen nichts mit der Blausäure gemein; er ist wenig giftig und soll erst in sehr großen Dosen Krämpfe hervorrufen, die epileptischen Anfällen ähnlich sind. Die Mengen, in denen er in Parfümen und Likören vorkommt, müssen als unschuldig angesehen werden. Sehr gefährlich ist dagegen das ölartige, hellgelbe **Nitrobenzol,** auch *Mirbanöl* oder „*unechtes Bittermandelöl*" genannt, das jetzt eine große technische Bedeutung als Ausgangspunkt für die Darstellung des Anilins erhalten hat. Der Geruch des Nitrobenzols gleicht täuschend dem des Bittermandelöls, und da es zugleich eine sehr billige Substanz ist, hat es eine höchst verwerfliche Anwendung bei Herstellung von Konditoreiwaren und Spirituosen gefunden;

seine toxikologische Bedeutung wird dadurch erhöht, daß es bei Laien den Ruf hat, abortiv zu wirken. Die toxischen Dosen beginnen schon bei 1 g. Das Vergiftungsbild läßt zwei Symptomreihen unterscheiden, die eine hat ihre Ursache in Veränderungen des Blutes, das dunkelbraun wird und die Fähigkeit, Sauerstoff aufzunehmen verliert (Methämoglobin), die andere ist das Resultat der Wirkung des Nitrobenzols auf das Zentralnervensystem. Die wichtigsten von den vielen Symptomen sind im Anfang starkes Übelbefinden und Schwächegefühl, Brennen im Mund und Rachen, intensiver Kopfschmerz, später eine charakteristische graublaue oder fast schwarzblaue Cyanose von Gesicht, Lippen und Fingern, Erbrechen, dessen Geruch die Diagnose sehr leicht machen kann, Krämpfe und Bewußtlosigkeit, die in Koma übergehen, das meist nach einigen Stunden mit dem Tode endet. Zieht sich die Vergiftung in die Länge, so kann sie einen eigentümlichen, intermittierenden Verlauf mit anfallsweise auftretendem Koma nehmen. Dieselbe Erscheinung kann sich mehrere Tage hintereinander wiederholen, bis die Anfälle endlich aufhören, die Cyanose sich verliert und Rekonvaleszenz eintritt. Wird das erste Koma überstanden, so ist die größte Gefahr vorüber. Abort kann eintreten. Die Prognose ist immer sehr zweifelhaft, da die Symptome sich so spät einstellen (in der Regel erst nach $^1/_2$—1 Stunde), daß die vollständige Entfernung des Giftes aus dem Magen nicht mehr möglich ist. Aber selbst wenn mehrere Stunden verflossen sind, soll eine Magenausspülung vorgenommen und ein Abführmittel gegeben werden, da das sehr wenig lösliche Nitrobenzol langsam resorbiert wird. Im übrigen werden Aderlaß mit nachfolgender Kochsalzinjektion, warmes Bad mit kalten Übergießungen, künstliche Atmung und subkutane Äther- und Kampferinjektionen empfohlen. Fett (Milch), Alkohol oder Äther dürfen nicht innerlich gegeben werden, da sie das Nitrobenzol auflösen und seine Resorption erleichtern.

Kohlenoxyd.

Ein anderes Blutgift, das keine therapeutische Bedeutung, aber um so größeres toxikologisches Interesse hat, ist das **Kohlenoxyd,** CO, ein farb- und geruchloses Gas, das sich bei Verbrennung von Kohlenstoff unter ungenügendem Luftzutritt bildet.

In Städten kommen nicht selten Vergiftungen mit dem gewöhnlichen Leuchtgas vor, das ungefähr 7% Kohlenoxyd enthält und im übrigen hauptsächlich aus Wasserstoff und Methan (CH_4) besteht. Besonders gefährlich ist das Leckwerden oder der Bruch von Gasleitungen unter asphaltierten Straßen oder im Winter, wenn die Oberfläche gefroren und die Diffusion des Gases in die Luft verhindert ist. Beim Durchsickern durch die Erdschichten werden die riechenden Bestandteile (schwere Kohlenwasserstoffe, Schwefelverbindungen) adsorbiert, und das Eindringen des Gases in Wohnräume geht unbemerkt vor sich. Viele Todesfälle wurden in früheren Tagen durch die altmodischen Öfen hervorgerufen, wo die Luftzufuhr durch die Ofenklappe reguliert wurde, bei deren Verschluß „die Kohlendünste“ leicht in die Zimmer zurückgingen, oder durch andere unvollkommene Wärmeapparate, wie Kohlenbecken. Kohlenoxyd findet sich außerdem in vielen technisch wichtigen Produkten (Generatorgas, Wassergas), in den Explosionsgasen vieler Sprengstoffe usw. Bei Feuersbrünsten in geschlossenen Lokalen, z. B. Theaterbränden, erfolgen Todesfälle oft nicht durch direkte Verbrennung, sondern durch Kohlenoxydvergiftung.

Die große Giftigkeit des Kohlenoxyds ist dadurch bedingt, daß es den Sauerstoff des Blutes verdrängt, indem es mit dem Hämoglobin eine feste Verbindung, das Kohlenoxydhämoglobin, bildet. Das Blut wird unfähig, in den Lungen Sauerstoff aufzunehmen und an die Gewebe abzugeben; der Erfolg ist eine innere Erstickung infolge von Sauerstoffmangel, aber ohne gleichzeitige Kohlensäureanhäufung. Da die Affinität des Kohlenoxyds zum Blutfarbstoff 200mal so groß ist wie die des Sauerstoffs, so reißt das Hämoglobin das Kohlenoxyd an sich, auch wenn es in der Luft nur in sehr geringen Mengen vorhanden ist. Der quantitative Verlauf der Reaktion ist von dem Mengenverhältnis zwischen CO und O_2 abhängig. Schüttelt man Blut mit Luft, die $^1/_{10}$% CO enthält, so werden schon 42% des Farbstoffs zu Kohlenoxydhämoglobin umgewandelt, und bei größerer Konzentration wird das Blut fast vollständig gesättigt. In der Praxis hat selbstverständlich außer der Konzentration auch die Zeit, während welcher das giftige Gas eingeatmet wird, entscheidende Bedeutung. Beim Menschen tritt der Tod ein, wenn 60—70% des Blutfarbstoffs vom Kohlenoxyd beschlagnahmt sind. Für niedere, hämoglobinfreie Tiere soll CO unschädlich sein.

Symptome. Läßt man Tiere stark kohlenoxydhaltige Luft einatmen, so entwickelt sich die Vergiftung sehr rasch. Die Tiere werden sogleich unruhig, Puls und Atmung beschleunigt, es stellen sich Krämpfe und bald darauf Herz- und Atemstillstand ein. Beim Menschen, wo das Kohlenoxyd beinahe immer in sehr verdünntem Zustand einwirkt, sind (nach Kunkel) die ersten Symptome Schwere, Klopfen und Eingenommensein des Kopfes, Kongestionen und heftige Kopfschmerzen. Geht die Vergiftung weiter, so wird das Gesicht blaß, das Bewußtsein geht verloren, und es tritt Erbrechen ein. Bei fortgesetzter Einatmung wird die Atmung unregelmäßig, stertorös, der Puls frequent und klein, die Pupillen werden weit und reaktionslos, unwillkürlicher Abgang von Harn und Kot findet fast regelmäßig statt. Wird der Kranke in frische Luft gebracht, so kann noch Erholung eintreten. Andernfalls stellt sich tiefes Koma ein, das nach Stunden oder Tagen in den Tod übergeht. Wiederherstellung soll noch nach mehrtägiger Bewußtlosigkeit beobachtet worden sein. Der Urin enthält, wie bei vielen andern Vergiftungen, oft Zucker. Nach überstandener Vergiftung können eine Schar von Nachkrankheiten auftreten: Lungenentzündung (vielleicht verursacht durch Aspiration während des Erbrechens), Hautgangrän, Pemphigus, Schmerzen und Lähmungen in den verschiedensten Gebieten (Extremitäten, Blase, Mastdarm, Blindheit, Sprachstörungen) teils als Folge peripherer Neuritiden, teils auf Grund von Hirnblutungen; ferner langanhaltende Somnolenz, Geisteskrankheiten, Diabetes. Es herrscht Meinungsverschiedenheit darüber, ob dies alles als Folge der langdauernden Asphyxie der Gewebe, speziell des Zentralnervensystems, gedeutet werden kann, oder ob dem Kohlenoxyd auch eine selbständige Giftwirkung auf andere Körperbestandteile als den Blutfarbstoff zukommt; gegen eine solche Wirkung sprechen Kochmanns Beobachtungen, daß Frösche in einer Atmosphäre von reinem CO nicht rascher gelähmt werden als in einer Wasserstoffatmosphäre und Haggards Nachweis, daß CO selbst in Konzentration von 79% Kulturen von Nervenzellen nicht schädigt.

Der Leichenbefund ist nach der akuten Kohlenoxydvergiftung sehr charakteristisch. CO-Blut hat nicht ganz die arterielle Farbe, sondern einen violetten Schimmer, und nimmt nach dem Tode keine venöse Beschaffenheit an. Die Leiche bewahrt daher sozusagen ein frisches Aussehen, die Totenflecke sind hell

kirschrot und das Blut in allen Organen, selbst in den Venen, ist hellrot. Schon im Leben kann der eigentümliche Kontrast zwischen der schlechten Atmung und der frischen Farbe der Schleimhäute auf die Diagnose führen. Das Kohlenoxydhämoglobin kann sowohl spektroskopisch als auch durch chemische Reaktionen nachgewiesen werden.

Die gebotene Behandlung besteht darin, daß man den Patienten in frische Luft bringt, wenn notwendig unter langdauernder Anwendung von künstlicher Atmung; dadurch wird das Kohlenoxydhämoglobin dissoziiert. Da die Reaktion — Verdrängung von CO durch O_2 — um so schneller verläuft, je größer der Partiardruck des Sauerstoffs ist, so sind Sauerstoffinhalationen wirksamer als gewöhnliche Luft. Außerdem wird Aderlaß und intravenöse Infusion von physiologischer Kochsalzlösung empfohlen. Die Prognose ist im Hinblick auf die häufigen Nachkrankheiten mit Vorsicht zu stellen.

4. Curarin.

Das berühmteste von all den vielen bei exotischen Volksstämmen gefundenen Pfeilgiften ist das südamerikanische Curare, dessen Eigenschaften durch die Berichte Entdeckungsreisender bekannt geworden sind, die beschrieben, wie die Indianer ihre Pfeile mit einem Gift präparierten, das die Eigenschaft hatte, daß auch nur ganz leicht verletzte Tiere nach wenigen Minuten im Lauf innehielten oder hilflos von den Bäumen fielen und rasch starben. Curare besteht aus braunen trockenen Massen und wird aus der Rinde von Strychnos toxifera und andern in der Umgegend des Orinoko und Amazonenstromes wachsenden Strychnosarten gewonnen. Über der Bereitung scheint ein gewisses Geheimnis zu ruhen, das den Europäern nicht vollständig bekannt geworden ist, und gute Präparate werden allmählich seltener; wahrscheinlich gerät die Herstellung in Verfall, je mehr die modernen Schußwaffen Bogen und Blasrohr verdrängen. Die verschiedenen Handelssorten enthalten nach Boehms Untersuchungen *Curarin*, den Träger der typischen Wirkung, sowie *Curin*, das die Nervenendwirkung nur ganz abgeschwächt noch aufweist.

Wirkungen. Curarin hat eine äußerst charakteristische Wirkung, die darin besteht, daß es bereits in außerordentlich geringen Mengen (bei einem Frosch $^1/_{100}$ Milligramm oder weniger) **die Endorgane der motorischen Nerven** in allen willkürlichen, quergestreiften Muskeln lähmt. Die Lähmung entwickelt sich zunächst in den Muskeln der Extremitäten, dann in denen des Kopfes und Rumpfes, zuletzt in den Atmungsmuskeln. Der Tod tritt ein, sobald die Bewegungen des Brustkorbes und des Zwerchfells aufhören. Die autonom innervierten Bronchialmuskeln werden nicht gelähmt (Trendelenburg). Am Herzen werden von sehr hohen Dosen die hemmenden Vagusfasern gelähmt. Trotz der guten Herzarbeit sinkt doch nach großen

Dosen der Blutdruck, weil die Gefäßnerven in derselben Weise wie die Nerven der quergestreiften Muskeln gelähmt werden. Die kontraktile Muskelsubstanz selber wird kaum, die motorischen Nervenstämme werden erst nach langdauernder Einwirkung und die sensiblen Nerven werden gar nicht beeinflußt. Curarin ist daher eine für physiologische und pharmakologische Versuche sehr wertvolle Substanz, die benutzt wird, um den Einfluß der Nerven auszuschalten, wo die direkte Muskelerregbarkeit untersucht werden soll.

Die Nervenendwirkung ist beim Curare nur am stärksten entwickelt, sie kommt auch sonst bei außerordentlich vielen Molekülen vor, besonders solchen, die wie das Curarin quartäre Ammoniumbasen sind, so Methylverbindungen von Alkaloiden (Methylstrychnin, -veratrin, -chinin usw., nach Brown und Fraser), aber auch bei Trimethylamin, Kampfer usw. Sogar in lebenden Tieren können sich Substanzen mit Curarewirkung bilden; so kann die eßbare Muschel (*Mytilus edulis*), bekannt aus mehreren Vergiftungen, wenn sie sich in ruhig stehendem, verunreinigtem Wasser aufhält, ein wie Curarin wirkendes Gift enthalten, das wieder verschwindet, wenn die Tiere in frisches Wasser gebracht werden. Einige Fische, die japanischen Tetrodonarten, scheinen nach Untersuchungen von Takahashi und Inoko in ihren Ovarien normalerweise ein Gift zu enthalten, das u. a. Curarinwirkung hat.

Durch die Magen-Darmschleimhaut wird Curarin sehr langsam aufgenommen und so rasch durch den Urin wieder ausgeschieden, daß verhältnismäßig große innerliche Dosen keine Vergiftung verursachen. Aus diesem Grunde kann das Fleisch der mit Curare getöteten Tiere ohne Schaden gegessen werden. Man glaubte daher ursprünglich, daß Curare vom Verdauungskanal her überhaupt keine Giftwirkung entfalten könne, bis Claude Bernard durch Unterbindung der Arteria renalis bei Tieren zeigte, daß die bekannte Wirkung nicht ausblieb, wenn die Ausscheidung durch die Nieren aufgehoben wurde.

Therapeutische Anwendung. Curare ist versucht worden bei Krämpfen (Tetanus, Strychninvergiftung), aber wieder verlassen; die Präparate variieren zu sehr in ihrer Wirkung.

5. Strychnin.

Strychnin ist der hervorragendste Repräsentant einer Gruppe von Giften, die sich dadurch auszeichnen, daß sie starke reflektorische Krämpfe hervorrufen. Von den übrigen Gliedern der Gruppe sind die bekanntesten das *Brucin*, das wie das Strychnin in Strychnos nux vomica vorkommt, das *Gelsemin* in Gelsemium sempervirens, sowie das Opiumalkaloid *Thebaïn.* Unter den Bakterien bilden die *Tetanusbazillen* ein Gift, dessen Wirkungen die größte Ähnlichkeit mit denen des Strychnins zeigen.

Wirkungen. — Zentralnervensystem. Strychnin ruft Tetanus hervor, indem es die Reflexerregbarkeit des Rückenmarks bis zum äußersten steigert. Auch andere Abschnitte des Zentralnervensystems werden in entsprechender Weise angegriffen; schon kleine Dosen verursachen durch Einwirkung auf das verlängerte Mark und unabhängig von den Krämpfen Verengerung der Arterien und erhöhten

V.F.
A.F.
S.

Fig. 4. Hund, der kurarisiert ist, wodurch Krämpfe also ausgeschlossen sind. Trotzdem steigt nach einer Strychnininjektion der Blutdruck stark, zuerst in den Arterien, etwas später und weniger stark auch in den Venen. A.F.: Arteria femoralis. V.F.: Vena femoralis. S.: Zeit in Sekunden (Delezenne).

Blutdruck (s. Fig. 4). Aus der gleichen Ursache wird die Atmung schneller und tiefer, während die Herztätigkeit unverändert bleibt oder infolge der Erregung des Vaguszentrums etwas langsamer als normal wird.

Neben den erwähnten Reizsymptomen entwickeln sich sehr bald auch Symptome *zentraler Lähmung.* Nach großen Mengen kommt es nur zu einem ganz rudimentären Tetanus oder ein paar Krampfanfällen, und es tritt rasch eine komplette Paralyse ein, die jedoch nur bei niederen Tieren (Fröschen) ihre volle Ausbildung erfährt;

höhere Tiere und der Mensch gehen während der Krämpfe, die die beginnende Lähmung verdecken, zugrunde. Trotzdem das Wesen der Wirkung das gleiche ist, kann sich daher das äußere Bild derselben bei den verschiedenen Tierklassen verschieden gestalten (dasselbe gilt, wie man später sehen wird, vom Morphin).

Die *Endorgane der motorischen Nerven* werden durch größere Strychnindosen gelähmt. Die Wirkung ist jedoch nicht so typisch entwickelt wie bei dem ebenfalls in Strychnosarten vorkommenden Alkaloid Curarin (s. den vorhergehenden Abschnitt 4) und tritt bei höheren Tieren, die in einem frühen Stadium der Vergiftung sterben, nicht deutlich hervor. Bei Fröschen (Rana esculenta) kann die Curarinwirkung sich voll ausbilden, so daß elektrische Reizung des Nerven keine Muskelkontraktion zur Folge hat. Frey hat nachgewiesen, daß auch der Muskel gelähmt wird.

Fig. 5. Rana temporaria. Strychninstellung (nach Fühner).

Von Interesse ist das Verhalten des *Frosches* dem Strychnin gegenüber, unter anderem weil dieses Tier schon auf minimale Mengen so empfindlich und in so typischer Weise reagiert, daß es geradezu zum Nachweis des Alkaloids benutzt werden kann. Bereits Dosen von $^1/_{100}$ mg rufen Symptome erhöhter Reflexerregbarkeit hervor, und $^1/_{20}$ mg ist genügend, die Vergiftung in ihrer ganzen Heftigkeit herbeizuführen. 15—30 Minuten nach subkutaner Injektion einer solchen Dosis bringt eine leichte Berührung oder Erschütterung der Unterlage das Tier zum schreckhaften Zusammenfahren, etwas später reagiert es mit blitzschnellem Ausstrecken der unteren Extremitäten, und bald löst die geringste Veranlassung den typischen Tetanus aus. Sämtliche Skelettmuskeln gehen momentan in tonische Kontraktion über; die Lichtreflexe auf der feuchten Haut spiegeln ein flimmerndes Muskelspiel wieder, das anzeigt, daß der Anfall aus einer Reihe äußerst rasch aufeinander folgender Kontraktionen besteht, die zusammen den Eindruck einer einzigen langdauernden Zusammenziehung hervorrufen. Das ganze Tier wird steif wie ein Stück Holz und in Extensionsstellung fixiert — nicht weil die Streckmuskeln einer stärkeren Einwirkung unterliegen, sondern weil sie meistens kräftiger sind als die Beugemuskeln. Wo die Flexoren die kräftigeren sind, bestimmen sie die Stellung. So werden beim weiblichen Frosch die schwachen Vorderextremitäten längs des Körpers ausgestreckt

gehalten, während die kräftigeren Armflexoren des Männchens, die in der Paarungszeit tagelang das Weibchen festhalten, die Arme unter der Brust falten. Auf der Höhe der Wirkung folgt mit kurzen Pausen, in denen das Tier ermattet zusammensinkt, Anfall auf Anfall, scheinbar spontan, in Wirklichkeit jedoch immer durch einen oder den anderen Reiz hervorgerufen. Wird die Fortleitung von Eindrücken zum Rückenmark durch Durchschneidung der hinteren Wurzeln der Spinalnerven unterbrochen oder dadurch gehindert, daß die ganze Oberfläche des Tieres mit Kokain anästhesiert wird, so hört der Tetanus auf. Durchschneidet man das Halsmark oder zerstört das Gehirn, so bleibt er unverändert oder wird stärker, ein Beweis für seinen Ursprung im Rückenmark. Große Dosen bringen bei Fröschen keine oder nur kurzdauernde Krämpfe hervor, die rasch von einer Lähmung, die viele Tage anhalten kann, abgelöst werden. Erst wenn die Hauptmenge des Alkaloides ausgeschieden ist, kommt die Wirkung kleiner Dosen, ein heftiger Tetanus, zum Vorschein; trotz der langanhaltenden Lähmung bleibt das Tier am Leben, da das Herz zu schlagen fortfährt, und der Stillstand der Atmung durch die lebhafte Hautatmung ausgeglichen wird.

Fig. 6. Linkes Auge. — Zwei schwarze Punkte von 5 mm Durchmesser und 5 mm Abstand. ········ aufgenommen 24 Stunden nach Injektion von 3 mg Strychnin (v. Hippel).

1—2 mg Strychnin haben beim *Menschen* keine ohne weiteres auffallende Wirkung, bei näherer Untersuchung findet sich jedoch ein deutlicher Einfluß auf die Schärfe der **Sinne.** Das Perimeter zeigt eine Vergrößerung des Gesichtsfeldes (s. Fig. 6), das Feld für die Auffassung von Blau wird ebenfalls vergrößert, und die Fähigkeit, feine Abstufungen in der Lichtintensität zu unterscheiden, nimmt zu. Diese Wirkung hält nach einer einmaligen Dosis mehrere Tage an; nach größeren Dosen kann die erhöhte Empfindlichkeit bis zur Lichtscheu steigen. Auch die andern Sinne weisen entsprechende Veränderungen auf: Gehör und Hautempfindung werden geschärft und Geschmacks- sowie Geruchsvermögen können für einige Zeit größere Feinheit gewinnen. Dies beruht auf einer der gesteigerten Reflexerregbarkeit

des Rückenmarks entsprechenden erhöhten Empfindlichkeit des Gehirns; was das Auge anlangt, so scheint es, als ob der Angriffspunkt des Strychnins jedenfalls teilweise in der Retina liege, die aber als ein vorgeschobener isolierter Teil des Gehirns zu betrachten ist.

Die ersten deutlichen Zeichen der erhöhten Reflexerregbarkeit des Rückenmarks melden sich nach subkutaner Injektion von 5—10 mg Strychnin. In den Muskeln stellt sich (nach Nothnagels und Roßbachs Beschreibung) als erstes Zeichen der beginnenden Neigung zu tonischer Kontraktion eine schmerzhafte Steifigkeit und Spannung ein, die die Bewegungen verlangsamt und erschwert. Das Schlucken geht mit Mühe vor sich, die Atmung ist erschwert, die Masseteren sind hart, das Gesicht bekommt ein starres, verzerrtes Aussehen, und der Kopf wird von den Nackenmuskeln etwas nach hinten gezogen. Ein noch deutlicheres Vorzeichen, daß der Starrkrampf nicht mehr fern ist, sind fibrilläre Zuckungen in verschiedenen Muskelgruppen. Es können sich auch schmerzhafte Erektionen einstellen, was zur Verwendung des Strychnins als Aphrodisiakum Anlaß gegeben hat. Sehr große Dosen, z. B. einige Zentigramm (0,03 g wird als die geringste letale Dosis angegeben), führen rasch zu dem heftigen Auftreten der **akuten Strychninvergiftung.** Nach einem kurzen Prodromalstadium mit Unruhe, Angst und bisweilen Erbrechen setzt plötzlich der Tetanus ein. Alle quergestreiften Muskeln kontrahieren sich gleichzeitig, die Wirbelsäule wird hyperextendiert, so daß der steife Körper in rückwärts konkavem Bogen nur auf Kopf und Fersen ruht, die Kiefer sind fest zusammengepreßt und die Atmung sistiert, da der Brustkorb in Inspirationsstellung fixiert wird. Ein paar Sekunden oder Minuten bleibt der Körper unter zunehmender Cyanose bretthart und unbeweglich, dann löst sich der Krampf, die Cyanose weicht, und die Muskeln bleiben erschlafft bis zum nächsten Anfall. Der Tod tritt meist im Anschluß an einen langdauernden Anfall ein, zuweilen schon im ersten, infolge der Asphyxie während des Anfalles oder auf Grund der lähmenden Wirkung des Strychnins auf das Zentralnervensystem, speziell das verlängerte Mark. Das Bewußtsein bleibt die ganze Zeit erhalten und der Zustand ist äußerst schmerzhaft.

Das Strychnin ist, im Einklang mit der allgemeinen Regel, daß Nervengifte um so wirksamer sind, je entwickelter das Zentralnervensystem ist, nach dem Körpergewicht berechnet, am giftigsten für den Menschen. Auf andere Säugetiere wirkt es einigermaßen ähnlich wie auf den Menschen, doch so, daß bald die Lähmung, bald die Krämpfe mehr in den Vordergrund treten. So verursachen beim Kaninchen selbst kleine Mengen nur einen kurzen Tetanus, der bald einer vollständigen Lähmung mit Atmungsstillstand weicht. Das begleitende Alkaloid *Brucin* ist ungefähr vierzigmal weniger giftig, wirkt aber

verhältnismäßig stärker auf die motorischen Endplatten und bildet so einen Übergang zum Curarin.

Lokale Wirkungen. Strychnin hat einen überaus bitteren Geschmack, der sich noch bei einer Verdünnung von 1 : 50000 bemerkbar macht, und erzeugt aus diesem Grunde reflektorisch Salivation. Kleine Dosen scheinen den Appetit zu schärfen und wirken auf die Verdauung wahrscheinlich auf dieselbe Weise wie andere bittere Stoffe.

Strychnin hat **kumulative Wirkung,** d. h. nach vielen kleinen durch längere Zeit gegebenen Dosen kann plötzlich Vergiftung auftreten, gerade als ob eine größere Menge auf einmal gegeben wäre. Diese Eigenschaft, die das Strychnin mit mehreren andern Substanzen teilt, z. B. dem Digitoxin, hat vermutlich ihren Grund darin, daß es rasch resorbiert wird, eine Zeitlang im Nervensystem festgehalten und *langsam,* und jedenfalls teilweise unverändert, wieder *ausgeschieden wird* (es kann noch 8 Tage nach einer akuten Vergiftung im Urin nachgewiesen werden), so daß eine Ansammlung im Körper stattfindet — *chemische Kumulation.* Man hat diese Eigenschaft auch in der Art erklärt, daß die Wirkung der Einzeldosis lange anhielte; jede neue Dosis treffe dann das Zentralnervensystem schon in einem Zustand erhöhter Reflexerregbarkeit, und so summierten sich allmählich die Einzelwirkungen — *dynamische Kumulation.* Bei kontrollierter medizinischer Anwendung äußert sich die kumulative Wirkung nur als eine leichte Steifigkeit in Kau- oder Nackenmuskeln, Symptome, die mit Aussetzen des Mittels rasch verschwinden.

Therapeutische Anwendung. Strychnin wurde früher viel bei *Lähmungen* angewandt, ist aber jetzt durch die modernen physikalischen Methoden der mechanischen und elektrischen Behandlung fast vollständig verdrängt worden. Bei peripheren Lähmungen (Diphtherie, Blei) wird jedoch Strychnin in größeren Dosen bis in die neueste Zeit empfohlen. Die Wirkung muß im ganzen doch als problematisch angesehen werden. Es ist schwer zu verstehen, daß das Strychnin eine andere Wirkung haben sollte, als eine Besserung vorzutäuschen, dadurch, daß es die Erregbarkeit im Zentrum erhöht. Bessert sich die Lähmung unterdessen spontan, so wird die Veränderung leicht mit Unrecht dem angewandten Mittel zugeschoben. Von Augenärzten wird Strychnin bei *Amblyopien* mit oder ohne Optikusatrophie nicht selten angewandt. Nach dem, was oben über die Wirkung aufs Auge gesagt ist, ist es verständlich, daß der Nutzen dieser Behandlung sehr problematisch ist. Häufig wird das Strychnin auch subkutan in die entsprechende Schläfe injiziert, unter der Voraussetzung, daß es so am besten auf das kranke Auge wirken könne; eine unhaltbare Vor-

stellung, das injizierte Alkaloid wird resorbiert und mit dem Blute beiden Augen in gleichgroßer Menge zugeführt.

Gegen *Enuresis* bei Kindern wird Strychnin mit wechselndem Erfolg gegeben. Bisweilen, wahrscheinlich in Fällen, wo die Inkontinenz durch Schlaffheit oder mangelnde Reaktion der Schließmuskulatur der Blase bedingt ist, hilft es ausgezeichnet, in andern Fällen versagt es vollkommen.

Neuerdings wird Strychnin in großen Dosen, bis zu 5—10 mg subkutan mehrmals binnen 24 Stunden, als Stimulans, das Coffein und Kampfer übertrifft, bei *Kollapszuständen* jeder Art empfohlen.

Bei unbestimmten *Schwäche-* und *Erschlaffungszuständen*, sowie bei *sexueller* Asthenie wird Strychnin als anregendes und „stärkendes" Mittel gebraucht; vielleicht kann die erhöhte Erregbarkeit des Zentralnervensystems bei solchen Zuständen von Nutzen sein. Gegen *Dyspepsie* und *Atonie* des Darmes wird Strychnin häufig verordnet und scheint oft wirksam.

Behandlung der Strychninvergiftung. Hat die Vergiftung erst vor kurzem stattgefunden, so wird der Magen so schnell wie möglich mit dem Magenschlauch entleert. Wenn sich bereits Krämpfe eingestellt haben, muß der Patient erst narkotisiert werden, da jeder Versuch, den Schlauch einzuführen, Anfälle von Trismus und Tetanus hervorruft. Hat man keinen Magenschlauch zur Hand, so gibt man subkutane Apomorphininjektionen; darauf sucht man das Gift durch Gerbsäure (Kaffee, Tee) oder Jodtinktur in schwerlöslicher Form auszufällen. Im übrigen deckt sich die Therapie mit der Behandlung des Tetanus traumaticus: protrahierte warme Bäder, Chloroform- und Ätherinhalationen, bis die Krämpfe aufhören, große Dosen Chloral per Klysma, Somnifen intravenös (vgl. S. 43).

Präparate und Dosen.

Semen Strychni, Nux vomica; runde, flache, bikonkave, graugelbe, seidenglänzende Samen von Strychnos nux vomica, Loganiaceae, einem in Vorder- und Hinterindien, auf Ceylon und vielleicht in Nordaustralien heimischen Baum. Dos. max. 0,1 tägl. 0,2.

Tinctura Strychni; innerl. 10 Tropfen dreimal tägl., Dos. max. 1,0 tägl. 2,0.

Extractum Strychni; innerl. 0,02—0,05 pro dosi. Kann bei Verdauungskrankheiten angewandt werden; übrigens ist das reine Alkaloid vorzuziehen.

Strychninum nitricum, Strychninnitrat, $C_{21}H_{22}O_2N_2 \cdot HNO_3$. Seidenglänzende, äußerst bitter schmeckende, farblose, in 90 Teilen Wasser lösliche Nadeln. Bei Lähmungen und Amblyopien werden 1—2mal täglich 0,001 bis 0,005 injiziert, die letztgenannten Dosen nur wenige Tage hintereinander unter sorgfältiger Kontrolle wegen der kumulativen Wirkung. Über große Dosen bei Kollaps s. oben. Bei Dyspepsie oft zusammen mit Salzsäure; Sol. Strychn. nitric. 0,01 : 10,0, Acid. hydrochloric. dilut. 10,0, 20 Tropfen dreimal tägl. nach dem Essen. Maximaldosen für Kinder (Enuresis): 2 Jahr: 0,0004, 4 Jahr: 0,001, 7 Jahr: 0,002, 10 Jahr: 0,0025.

6. Opiumalkaloide (Gruppe des Morphins).

Die kleine Familie der Papaveraceen zeichnet sich in chemischer Hinsicht durch einen Reichtum an wirksamen Pflanzenbasen aus; vor allem gilt dies von dem schlafbringenden Mohn, Papaver somniferum, dessen eingetrockneter Milchsaft, das Opium, das unentbehrlichste aller Heilmittel, eine große Anzahl von Alkaloiden enthält, von denen etwa 20 bekannt sind. Das wichtigste ist das *Morphin*, das in dem in der Medizin verwendeten kleinasiatischen Opium in einer Menge von ungefähr 10 % vorkommt. Von den andern Alkaloiden mögen erwähnt sein *Narkotin* (5—7 %), *Codeïn* (0,2—0,4 %), *Papaverin* (0,5—1 %), *Narceïn* (0,1—0,4 %) und *Thebaïn* (0,15—0,5 %). Die Alkaloide kommen teils in freiem Zustande vor, teils gebunden an *Schwefelsäure* und an eine eigentümliche zweibasische Säure, *Mekonsäure*, die mit Eisenchlorid eine lebhaft rote Farbe gibt, eine Reaktion, die zum Nachweis von Opium benutzt wird. Opium aus andern Ländern zeigt große Unregelmäßigkeiten, die wahrscheinlich vom Boden, von der Pflege und Gewinnungsweise abhängen. Von verschiedenen Gegenden in Deutschland und Frankreich, wo die Kultur versucht worden ist, wird ein wechselnder Gehalt angegeben, von 6,7 % bis etwa 20 %. In Opium aus Mohn, der 1904 bei Oslo gezogen wurde, fand man 13,4 % Morphin.

Die Chemie der Opiumalkaloide ist noch nicht vollständig aufgeklärt, aber soviel ist doch mit Sicherheit festgestellt, daß sie in zwei scharf geschiedene Gruppen zerfallen, nämlich die Pyridin-Phenanthrengruppe, deren wichtigste Glieder Morphin und Codeïn sind, und die Benzyl-Isochinolingruppe, die hauptsächlich durch Papaverin und Narkotin vertreten wird.

Neuere Untersuchungen haben gezeigt, daß das Opium seinen Angriffspunkt nicht ausschließlich im Zentralnervensystem hat, sondern daß ein Teil des therapeutischen Effektes bei verschiedenen Krankheiten auch einer peripheren Wirkung auf zahlreiche Organe mit glatter Muskulatur zugeschrieben werden muß. Das Studium der Physiologie und des Verhaltens solcher Organe Giften gegenüber ist in den letzten Jahren dadurch sehr erleichtert und vereinfacht worden, daß man die Erfahrung gemacht hat, daß sie selbst bei höherstehenden Tieren ein zäheres Leben haben, als man früher vorausgesetzt hat. Entnimmt man einem frisch getöteten Tier Stücke verschiedener Organe, z. B. Arterien, Bronchien, Darm, Ureter, Harnblase, Uterus usw. und bringt sie in eine körperwarme, beständig mit Sauerstoff versorgte Salzlösung, so sieht man, daß die Organe nie in Ruhe sind, sondern unaufhörlich rhythmische Bewegungen ausführen,

die sich jedoch von denen der quergestreiften Muskulatur dadurch unterscheiden, daß sie mit großer Langsamkeit erfolgen. Selbst Organe, die man für vollkommen ruhend und funktionslos halten sollte, z. B. der Uterus neugeborener Tiere, sind in unablässiger Bewegung.

Bei Untersuchungen, die in dieser Weise vorgenommen wurden, hat es sich gezeigt, daß die Opiumalkaloide in pharmakologischer Hinsicht ebenso scharf voneinander geschieden sind, wie in chemischer. Die Alkaloide der Pyridin-Phenanthrengruppe erhöhen den Tonus der

Fig. 7. Ureter vom Schwein in 50 ccm physiologischer Kochsalzlösung. 5 und 10 mg Morphinsulfat erhöhen die Frequenz der Kontraktionen stark (Macht).

Fig. 8. Ureter vom Schwein in 50 ccm physiologischer Kochsalzlösung. Die Bewegungen hören nach Zusatz von 10 mg Papaverinhydrochlorid auf (Macht).

vegetativen Organe und verstärken die automatischen Kontraktionen, während die Alkaloide der Benzyl-Isochinolingruppe erschlaffend und bewegungshemmend wirken (s. Fig. 7 und Fig. 8).

Die Wirkungen des Morphins und Opiums sind daher nicht ganz identisch. In dem kleinasiatischen Opium überwiegt das Morphin so, daß es in allen Hauptzügen den Charakter der Wirkung bestimmt. Die übrigen Alkaloide unterstützen teils das Morphin, so daß das Opium stärker wirkt, als seinem Morphingehalt entspricht, teils entstehen qualitative Verschiedenheiten dadurch, daß die Isochinolinalkaloide in gewissen Punkten in einem antagonistischen Verhältnis zum Morphin stehen. Straub hat gezeigt, daß das an und für sich fast unwirksame Narkotin die Morphinwirkungen potenziert, und

Pal, daß die Isochinolinalkaloide eine Bedeutung für den Einfluß des Opiums auf den Darm haben. — Unten sollen zuerst die Wirkungen des Morphins (und Opiums), dann die einzelner anderer Opiumalkaloide und einiger Morphinderivate beschrieben werden.

Wirkungen des Morphins. —Allgemeines Bild und akute Vergiftung. Wenn die Wirkungen des Morphins nur von dem, was man beim Menschen sieht, bekannt wären, würde unsere Kenntnis dieses Alkaloids sehr unvollständig sein. Es erzeugt eine Narkose, und wenn diese eine gewisse Tiefe erreicht hat, stirbt der Mensch an Respirationslähmung. Erst bei widerstandsfähigeren Tieren kommt der zweite Akt, die erhöhte Reflexerregbarkeit, zu voller Entwicklung.

Eine große Morphindosis erzeugt bei *Fröschen* zunächst Narkose; wenn diese eine Zeitlang — oft mehrere Stunden — angedauert hat, ändert sich das Bild vollständig: das in tiefem Schlaf liegende Tier wird von leichten Reflexzuckungen befallen, die nach und nach an Stärke und Häufigkeit zunehmen und schließlich zu langdauernden Anfällen von tonischen Krämpfen verschmelzen, die von einer aufs äußerste erhöhten Reflexerregbarkeit des Rückenmarks herrühren und sich an Stärke mit einem heftigen Strychnintetanus messen können; allmählich wird das Morphin ausgeschieden, das Tier macht eine neue Narkose durch und erholt sich oder stirbt vorher an Erschöpfung. Diese beiden Phasen können durch die Tierreihe hindurch verfolgt werden, sind bei Säugetieren jedoch minder scharf ausgeprägt, und das zweite Stadium erreicht hier nicht die Entwicklung wie beim Frosch, der unabhängig von der Lungenatmung leben kann. Im ganzen nimmt nach oben in der Tierreihe die narkotische Wirkung zu, die Steigerung der Reflexerregbarkeit ab. Beim Menschen herrscht beinahe allein die Narkose. Ein außerordentlich großer Unterschied zwischen Mensch und Tier besteht auch bezüglich der Dosen, die vertragen werden. Beim Frosch tritt die volle Wirkung erst nach etwa 0,05 g auf (was für einen Menschen von 70 kg etwa 10 g entsprechen würde), und kleine Hunde von 6—7 kg überstehen oft subkutane Injektionen von 2 g Morphinsulfat.

Beim *Menschen* nimmt nach einer kleinen Morphindosis, 0,01 g, zunächst die Empfänglichkeit für Schmerzeindrücke ab, so daß selbst starke Schmerzen schwinden oder jedenfalls gedämpft werden. Dabei ist das Bewußtsein noch ungetrübt, die Auffassung äußerer Eindrücke sogar erleichtert (Kräpelin) und geistige Arbeit ausführbar. Die motorischen Reizerscheinungen und der Bewegungsdrang des Alkoholrausches fehlen der Morphinwirkung völlig. Etwas später entwickelt sich eine behagliche Mattigkeit, oft verbunden mit Ideenflucht und wachen Träumen, in denen die Phantasie freien Spielraum hat,

während Gedankenreihen nicht festgehalten werden und die Aufmerksamkeit auf keinen bestimmten Gegenstand konzentriert werden kann. Früher oder später verschwinden diese Unregelmäßigkeiten, und es tritt eine dem natürlichen Schlaf gleichende Betäubung ein, die anfangs ganz leicht ist und durch stärkere Sinneseindrücke, passive Bewegungen, lautes Anreden u. a. m. unterbrochen werden kann.

Die Anfangswirkung kann sehr wechselnd sein. Während das Traumstadium bei den Kulturnationen des Westens oft nur wenig hervortritt oder kaum angedeutet ist, pflegt es — nach den Beschreibungen der Halluzinationszustände der Opiumesser und Opiumraucher zu urteilen — bei den Völkern des Ostens ausgesprochener zu sein und bisweilen in lärmende Delirien überzugehen. Die Ursache liegt vielleicht darin, daß das indische und chinesische Opium mehr von den andern Alkaloiden enthält, vielleicht auch in der Verschiedenheit des Temperaments und der geistigen Entwicklung.

Größere Dosen, z. B. 0,03 g, rufen in der Regel ohne vorausgehendes Exzitationsstadium rasch tiefen Schläf hervor, wobei das Gesicht gerötet und die Mund- und Rachenschleimhaut trocken ist. Nach gefährlichen Dosen, die für den Erwachsenen bei 0,06 g anfangen (als durchschnittliche letale Dosis betrachtet man 0,1 g), geht die Bewußtlosigkeit bald in tiefes Koma über, bei dem alle Aufweckungsversuche fruchtlos sind. Die Pupillen sind bis auf Stecknadelkopfgröße verengt und erweitern sich nicht bei Verdunkelung. Die Atmung fängt an zu leiden; sie wird erst langsamer, dann oberflächlich und zeigt bisweilen den Cheyne-Stokesschen Typus. Infolgedessen nimmt das Blut venöse Beschaffenheit an und verleiht dem Gesicht und den sichtbaren Schleimhäuten eine cyanotische Farbe. Trotz der Kohlensäureanhäufung und Cyanose bleiben die Pupillen kontrahiert, eine seltene Kombination, die in diagnostischer Hinsicht wertvoll ist. Zuletzt nimmt auch die Herztätigkeit ab, der Puls wird schwach, aussetzend und unregelmäßig, und schließlich tritt still und unvermerkt der Tod ein — oder es stellen sich kurz vor dem Exitus, besonders bei Kindern, leichte Krämpfe ein, die bei der tiefen Narkose nicht als ein Symptom von Asphyxie aufgefaßt werden können (wie sich auch bei Chloroformasphyxie keine Krämpfe zeigen), sondern als Vorboten gedeutet werden müssen, daß ein spastisches Stadium im Anzug ist und sich beim Menschen ebenso wie bei den Tieren entwickeln würde, wenn der Tod nicht vorher einträte. Die Todesursache ist Respirationslähmung; unmittelbar vor ihrem Eintritt erweitern sich die Pupillen.

Wirkung auf verschiedene Organe und Funktionen. Die Wirkungen des Morphins auf das **Zentralnervensystem** sind oben in allen wesentlichen Punkten besprochen worden. Der wichtigste Unterschied von

den narkotischen Mitteln der Fettreihe ist, daß die schmerzstillende Wirkung eintritt, lange bevor das Bewußtsein leidet, und daß das Morphin mit der narkotischen Wirkung auf das Gehirn eine die Reflexerregbarkeit des Rückenmarks steigernde Wirkung verbindet.

Die Atmung wird sowohl bei Menschen wie bei Tieren langsam; anfangs nimmt oft die Größe der einzelnen In- und Exspiration zu. Dadurch kann, wenn die Frequenzverminderung noch gering ist, das gesamte Respirationsvolumen, d. h. die in einer gewissen Zeit eingeatmete Luftmenge, zunehmen und die Lungenventilation befördert werden. Große Dosen setzen die Erregbarkeit des Atemzentrums sehr stark herab und machen die Atmung noch langsamer, unregelmäßig und aussetzend. Bei Opium und den Opiumpräparaten ist die Lähmung des Atemzentrums geringer, dafür die Allgemeinnarkose stärker, in der Hauptsache wegen des Gehaltes an Narkotin (Straub).

Zirkulation. Es ist für die praktische Anwendung des Morphins von großer Bedeutung, daß die Arbeitskraft des Herzens erst nach sehr großen Dosen abnimmt. Nach den gewöhnlichen therapeutischen Dosen steigt die Pulsfrequenz zunächst etwas über die Norm, um später während des Schlafes etwas unter sie herabzusinken, wahrscheinlich nur, weil alle frequenzsteigernden Momente, wie Muskelbewegungen und psychische Eindrücke, wie beim natürlichen Schlaf, wegfallen. Schon nach 0,01 g erweitern sich beim Menschen dieselben Gefäßgebiete, die vom Alkohol und anderen Narkoticis der Fettreihe zuerst beeinflußt werden, nämlich die des Kopfes (Gefühl von Kongestion und Hitze im Gesicht). Diese partielle Gefäßerweiterung hat jedoch keinen Einfluß auf den Blutdruck, der im Morphinschlaf normal ist.

An praktischer Bedeutung steht dem Einfluß auf das Gehirn die Wirkung des Morphins auf den **Darm** am nächsten. Sowohl die normale Peristaltik des gesunden Menschen, wie krankhaft verstärkte Darmbewegungen werden durch Morphin und noch mehr durch Opium gehemmt, die in hinreichender Dosis einen kompletten Ruhezustand des ganzen Darmrohres hervorrufen. Die Aufklärung der Natur dieser wichtigen Wirkung ist auf große Schwierigkeiten gestoßen. Bei vielen Tieren zeigt sich ein von den Verhältnissen beim Menschen so abweichendes Verhalten (so erzeugt Morphin beim Hunde regelmäßig starke Darmentleerungen), daß Schlüsse aus dem Tierexperiment nur mit großem Vorbehalt zu ziehen sind. Bei Wismutdarreichung und nachfolgender Röntgendurchleuchtung hat Magnus gefunden, daß die verstopfende Wirkung (bei Katzen) jedenfalls zum großen Teil darauf beruht, daß bereits die Entleerung des Magens verzögert wird, indem sich ungefähr in seiner Mitte (bei dem

„Sphincter antri pylorici“) eine tiefe, wohl als Folge einer Koordinationsstörung der Peristaltik zu deutende Kontraktionsfurche bildet, so daß die Nahrung statt rasch den Pylorus zu erreichen, viele Stunden lang im Fundus ventriculi liegen bleibt.

Zahlreiche Versuche, die später am Menschen nach der gleichen Methode vorgenommen sind, stimmen nicht völlig überein. Unter einigem Vorbehalt läßt sich zurzeit nur sagen: die Resultate scheinen darauf zu deuten, daß auch beim Menschen der Aufenthalt der Nahrung im Magen verlängert wird, daß der Dünndarm weniger beeinflußt wird, und daß an der verstopfenden Wirkung hauptsächlich die Ruhigstellung des Dickdarms die Schuld trägt.

Nach Versuchen an Kaninchen ist die Wirkung jedenfalls zum Teil lokal, direkt auf die Darmwand gerichtet, denn bringt man Opium- oder Morphinlösung in eine abgebundene Darmschlinge, so hört bei Vagusreizung diese zuerst auf sich zu bewegen, während die übrigen Darmabschnitte noch lebhaft reagieren. In Übereinstimmung damit zeigen sowohl Tierexperimente wie Erfahrungen am Menschen, daß Opium bei innerlicher Anwendung mehr als bei subkutaner beruhigend auf den Darm wirkt.

Daß Opium stärker verstopfend wirkt als Morphin, ist eine alte Erfahrung. Dies kann zum Teil auf den kolloiden Bestandteilen beruhen, die eine rasche Resorption der Alkaloide hindern, so daß diese längere Zeit in Berührung mit den Ganglien und Nerven des Darmes bleiben. Nach Pal ist die Ursache für die Überlegenheit des Opiums vor allem in der Anwesenheit des Papaverins und der andern Isochinolinderivate zu suchen, die erschlaffend auf die Längsmuskulatur wirken, deren Verkürzung speziell im Dickdarm unter normalen Verhältnissen in hervorragender Weise an der Defäkation beteiligt ist.

Sensible Nerven. Von Wiki und Moukhtar ist eine lokalanästhesierende Wirkung nachgewiesen worden, die indessen zu schwach ist, um praktische Bedeutung zu haben.

Drüsen. Größere Morphindosen rufen zuweilen ein starkes Schwitzen hervor, dessen Ursache unbekannt ist. Im übrigen nimmt die Sekretion der meisten Drüsen ab. Dies gilt speziell für die Absonderung der Darm- und Bronchialdrüsen, die Milch- und vielleicht auch die Urinsekretion. Die Salivation kann im Anfang vermehrt sein, um später so stark abzunehmen, daß selbst Dosen von weniger als 0,01 g von langdauerndem Trockenheitsgefühl in Mund und Rachen gefolgt sein können.

Stoffwechsel. Schoens Messungen des Sauerstoffverbrauchs mit Kroghs Sauerstoffrespirometer ergaben, daß der Grundumsatz beim nüchternen Menschen durch 0,01—0,02 g Morphin in den ersten Stun-

den nach der Injektion um 20—25 % herabgesetzt wird. Bei wiederholten Gaben verschwindet diese Verminderung des Stoffwechsels sehr rasch und geht sogar in Erhöhung über (vgl. die Abmagerung beim chronischen Morphinismus). Nur nach ernsten Vergiftungen tritt, wie nach vielen anderen auf das Nervensystem wirkenden Giften, Zucker im Urin auf.

Die Herabsetzung der Empfindlichkeit des Atemzentrums führt zu einer Steigerung der Blutkohlensäure, die von dem Zentrum des Irisschließmuskels mit einer Erregung beantwortet wird. Hierdurch erklärt sich die schon nach mäßigen Morphingaben auftretende *Pupillenverengerung.* Aus der gleichen Ursache werden die Pupillen auch in der Narkose und im natürlichen Schlaf eng (Wieland).

Nebenwirkungen. Wie erwähnt, ist die *Toleranz* dem Morphin gegenüber weit größer im Tierreich als beim Menschen; auch bei diesem variiert die Empfänglichkeit, indem einzelne Individuen eine überaus große Empfindlichkeit oder eine vollständige *Idiosynkrasie* zeigen. Eine häufige und unangenehme Nebenwirkung, der namentlich Frauen ausgesetzt zu sein scheinen, ist das Erbrechen. Auch der Darm kann abnorm reagieren, indem statt der gewöhnlichen Wirkung Diarrhöe eintritt. Die Urinabsonderung kann spärlich und die Entleerung schmerzhaft werden (Blasentenesmus). Die gewöhnliche Wirkung auf das Gehirn kann abnorm stark sein, oder es kann zu Exaltationszuständen kommen. Nicht selten sieht man juckende Ausschläge, z. B. Erythem, Urticaria und Ekzeme. Schwache und unregelmäßige Herztätigkeit kann vorkommen; ausnahmsweise kann der Puls schon nach Injektionen von 0,01—0,02 g beunruhigend selten (30—40) und weich werden. Sehr selten leidet die Respiration in ähnlicher Weise. Von größter praktischer Bedeutung ist es, daran zu erinnern, daß Morphin für *kleine Kinder überaus giftig ist,* so daß die gewöhnlichen Regeln für das Verhältnis zwischen Alter und Dosis für dieses Alkaloid keine Geltung haben. Das analoge Verhalten findet man auch bei Tieren; neugeborene Kaninchen sind, auf das Körpergewicht berechnet, mehr als doppelt so empfindlich wie die ausgewachsenen Tiere.

Morphin würde für die Heilkunst ein noch wertvolleres Mittel sein, als es ist, wenn es nicht zu den Giften gehörte, die die größte Gefahr für die **Angewöhnung** in sich bergen. Bei beständigem Gebrauch entwickelt sich rasch ein wachsender Drang nach Morphin und eine immer größere Toleranz, und schließlich werden Dosen erreicht, die die für den normalen Menschen letale vielfach überschreiten. Die kleinste tödliche Dosis, die für den erwachsenen Menschen festgestellt ist, beträgt 6 Zentigramm, und die Menge, die ein

Morphinist im Laufe eines Tages verbraucht, kann ebensoviel Gramm betragen. (Die höchsten Dosen, über die Berichte vorliegen, betragen etwa 7 g Morphinsalz in 24 Stunden; eine Opiumesserin nahm jahrelang 30—36 g Opium täglich zu sich, und de Quincy gibt in seinen Selbstbekenntnissen an, daß er eine Tagesdosis von „8000 Tropfen" Opiumtinktur erreicht habe.) Die Frage, wie eine so enorme Toleranz erworben werden kann, hat erhöhtes Interesse gewonnen, seitdem man durch die moderne Immunisierungsbehandlung gelernt hat, daß der Organismus auch andern Giften gegenüber ein früher unbekanntes Verteidigungsvermögen erwerben kann. In Übereinstimmung mit dem Vorgehen bei der Immunisierung gegen Bakteriengifte hat man Tiere stufenweise an immer größere Morphindosen gewöhnt (aktive Immunisierung) und versucht, ob das Serum dieser Tiere normale Tiere gegen große Morphindosen zu schützen vermöchte (passive Immunisierung). Das Resultat war jedoch negativ; einen der Antitoxinbildung entsprechenden Prozeß löst also das Morphin nicht aus. Eine andere Erklärung für die Toleranz suchte man in dem **Schicksal des Morphins im Organismus.** Subkutan injiziertes Morphin ist schon nach 20 Minuten im Blute nicht mehr nachweisbar (Cloetta); die Ausscheidung erfolgt rasch, teils in den Verdauungskanal, hauptsächlich durch die Nieren. Bei fortgesetzter täglicher Injektion bei Tieren zeigte es sich, daß sie, wie der Mensch, bald an sehr große Gaben gewöhnt werden können, dann ergab sich, daß die Mengen, die ausgeschieden wurden, trotz gleichbleibender oder gesteigerter Dosen abnahmen und schließlich wurde in einigen Fällen gar nichts, in anderen nur wenige Prozent von dem gegebenen Morphin wiedergefunden (Faust, Takayanagi unter Gottlieb). Die Fähigkeit des Organismus, das Morphin zu zerstören, wächst also bei der Gewöhnung (vgl. Alkohol) beträchtlich; dies hat wahrscheinlich einigen Anteil an der Toleranz, kann sie aber allein nicht erklären, denn die Destruktion des Alkaloids kann kaum schnell genug vor sich gehen, um ganz gegen die akuten Giftwirkungen zu schützen, die sich nach subkutaner Injektion im Laufe weniger Minuten einstellen. Man muß daher doch annehmen, daß die Gehirnzellen selbst auf die eine oder andere Weise gegen die Morphinwirkung abgestumpft werden. Von besonderem Interesse ist dabei die Beobachtung Egmonds, daß das Vaguszentrum bei Morphinhunden seine Erregbarkeit noch zu einer Zeit besitzt, wo das Brechzentrum längst nicht mehr reagiert. Zwei dicht nebeneinander liegende Zentren können sich bei der Gewöhnung also verschieden verhalten.

Ob der regelmäßige Gebrauch von kleinen Dosen Opium oder Morphin durch längere Zeit hindurch schädlich ist, weiß man nicht

sicher. In Persien soll mäßiger Opiumgenuß (einige Zentigramm täglich) allgemein sein, ohne daß man irgendwelchen Schaden davon spürt, und die mäßigen Opiumesser Indiens sollen sich eines langen Lebens erfreuen. Beständiger Gebrauch größerer Mengen führt dagegen zu einer schweren Intoxikation; dem **chronischen Morphinismus.** Die Hauptzüge des Krankheitsbildes sind kurz folgende: Häufige Frühsymptome sind Obstipation, Appetitlosigkeit, unregelmäßige Abführung, Exantheme, Schlaflosigkeit, herabgesetzte Ernährung, unter anderem der Zähne (Karies) und Verfall der Kräfte. In vorgeschrittenen Fällen leiden die meisten somatischen und psychischen Funktionen; Atemnot und Palpitationen bei der geringsten Anstrengung sind häufig, es entwickeln sich Stumpfheit, Willens- und Gedächtnisschwäche, sowie eine Reihe verschiedener nervöser Symptome, neuralgische Schmerzen, Tremor, Parästhesien, Reizbarkeit und wechselnde Stimmungsanomalien, ferner in den ernstesten Fällen Albuminurie, Blasentenesmen und Blasenparese, Amenorrhöe und Impotenz. In weit stärkerem Grade als bei andern chronischen Vergiftungen ruft ein plötzliches Aussetzen des gewohnten Genußmittels *Abstinenzsymptome* hervor: hartnäckiges Erbrechen und Diarrhöe, tiefe geistige und körperliche Depression, enormen Morphinhunger, zu dessen Befriedigung kein Mittel gescheut wird (gefälschte Rezepte), Somnolenz oder Exzitationszustände, die an Delirium tremens erinnern, und endlich als die gefährlichsten Folgen Herzschwäche mit kleinem, aussetzendem Puls und tiefem Kollaps. Eine einzige hinreichend große Morphindosis beseitigt mit einem Schlage alle diese Erscheinungen und schafft vollständiges Wohlbefinden, aber bald stellt sich der Drang nach einer neuen Dosis ein.

Andere Opiumalkaloide. **Codeïn** oder Methylmorphin, das sich im Opium nur in geringer Menge findet, wirkt bei Tieren stärker reflexsteigernd und weniger narkotisch als Morphin. In Übereinstimmung damit verhält es sich beim Menschen etwa wie ein abgeschwächtes Morphin. Es wirkt weniger auf die psychischen Funktionen (die Gefahr der Gewöhnung ist daher viel geringer), weniger einschläfernd und weniger auf den Darm, während die hustenstillende Wirkung in hinreichendem Maße vorhanden ist. Codeïn wird hauptsächlich durch die Nieren ausgeschieden. Bei fortgesetzter Einverleibung konnte Bouma bei Tieren keine Verminderung der Ausscheidung — also keine Zerstörung — feststellen. Dieser Unterschied im Schicksal der Alkaloide findet sich bereits im Fötalleben; im Hühnerei werden Morphin (und Heroïn) zerstört, Codeïn dagegen nicht (Grüter). An das Codeïn schließen sich in ihren Wirkungen das verwandte, künstlich dargestellte **Äthylmorphin** (*Dionin*) und das ebenfalls synthetisch

dargestellte **Benzylmorphin** (*Peronin*) an. Auch **Diacetylmorphin** (*Heroïn*) wird im wesentlichen durch die Nieren ausgeschieden, wird aber bei Gewöhnung im Tierkörper in allmählich steigendem Maße zerstört, so daß schließlich im Harn und Kot kein Alkaloid mehr nachzuweisen ist (Langer). Beim Menschen führt es leicht zur Gewöhnung, aber obgleich es in einzelnen Dosen giftiger ist als Morphin, soll die Abgewöhnung leichter sein. In kleinen Dosen zeichnet es sich dadurch aus, daß es stark beruhigend auf die Atmung wirkt, so daß deren Frequenz abnimmt, während das Volum der einzelnen Atemzüge größer wird. Über viele der übrigen Opiumalkaloide lauten die Angaben höchst verschieden. **Narkotin** wurde früher als das dem Morphin am nächsten stehende Alkaloid angesehen, war aber wahrscheinlich mit Morphin verunreinigt. Das reine Narkotin entspricht seinem Namen nicht länger, da es nur schwach hypnotisch wirkt. Es ist aber imstande, die Morphinwirkung zu steigern und zu vertiefen (s. o.). Das Optimum dieser Steigerung liegt bei dem Mischungsverhältnis von gleichen Teilen der beiden Alkaloide. **Papaverin** wirkt nicht nur auf den Darm, sondern auch auf andere glatte Muskeln (s. Fig. 8, S. 76), speziell Arterien, erschlaffend und läßt den von vornherein erhöhten Blutdruck sinken. **Thebaïn** ist beinahe ein reines Krampfgift mit nur schwach angedeuteter narkotischer Wirkung.

Therapeutische Anwendung von Opium und Morphin.

Schmerz. Es ist vor allem die schmerzstillende Wirkung, die das Opium und Morphin zu den wichtigsten aller Heilmittel macht. Jeder Schmerz, welcher Ursache und Intensität er auch sei, weicht einer genügenden Morphindosis, am raschesten und sichersten bei subkutaner Darreichung. Es ist ganz und gar unbegründet, die Injektion in der Nähe der schmerzenden Stelle zu machen, da die Wirkung über das Hirn geht. Die alte Gewohnheit, Morphin in Suppositorien bei Schmerzen in den Beckenorganen zu geben, ist aus dem gleichen Grunde unmotiviert, außer in Fällen, wo die Darreichung per os Übelkeit oder Erbrechen erzeugt. Es ist hauptsächlich die Gefahr der Gewöhnung, die die Anwendung beschränkt. Als generelle Regel gilt, daß Morphin ohne Bedenken nur gegeben werden kann bei akuten Schmerzen oder bei chronischen Krankheiten, wo der eventuelle Morphinismus im Vergleich mit den Plagen der Krankheit wenig in Betracht kommt (bösartige Geschwülste, unerträgliche Neuralgien u. a. m.). Die Normaldosis ist ein Zentigramm.

Schlaflosigkeit, Geisteskrankheiten. Die Entdeckung der Narkotika der Fettreihe hat den Arzt einigermaßen von dem früher alleinherrschenden Opium bzw. Morphin emanzipiert. Doch ist Morphin

noch immer das souveräne Mittel, wo Schmerzen oder ein anderer sensibler Reiz, z. B. Husten, Palpitationen usw., die Ursache der Schlaflosigkeit sind. Bei nervöser Schlaflosigkeit darf Morphin nur mit größter Zurückhaltung gebraucht und muß als letzte Zuflucht betrachtet werden. Teils sind diese Patienten am leichtesten der Gewöhnung ausgesetzt, teils erzeugen die gewöhnlichen Dosen nicht selten nur Halbschlaf mit unruhigen Träumen, eine Mischung von Narkose und Exzitation, und schließlich wirken die Hypnotika oft sicherer. Auch soll man zunächst die Brompräparate sowie die neueren Antipyretika, Phenacetin, Antipyrin usw. versuchen. Bei Schlaflosigkeit beginnt man mit kleinen Dosen, z. B. 5 mg. Bei Geisteskrankheiten ist Opium in sehr großen Dosen, steigend von 5—40 Zentigramm 2—3 mal täglich, als Beruhigungsmittel im Gebrauch. Diese großen Mengen werden meist auffallend gut vertragen. Das *Delirium tremens*, das nach früheren Anschauungen den energischen Gebrauch von Opium oder Morphin erforderte, wird jetzt oft mehr exspektativ behandelt.

Krämpfe. Die klinische Erfahrung hat gezeigt, was die reflexsteigernde Eigenschaft des Morphins von vornherein wahrscheinlich machte, daß motorische Exzitationszustände (Krämpfe) weniger von Morphin beeinflußt werden als Schmerzen, und daß Chloral und damit verwandte Mittel bei allgemeinen Krämpfen, z. B. Tetanus, rationeller sind (doch wird bei *Epilepsie* bisweilen eine kombinierte Opium-Bromkaliumbehandlung angewandt). Dafür ist Morphin das weit überlegene Mittel gegen *lokale Krämpfe*, besonders glatter Muskulatur, die durch einen schmerzhaften Reiz verursacht sind, z. B. bei *Blepharospasmus* bei Augenkrankheiten, häufigem *Nisus* bei Cystitis und namentlich bei *Nieren-* und *Gallensteinkoliken*.

Bei *Krankheiten* im **Verdauungskanal** verordnet man in Übereinstimmung mit dem oben über die Wirkung auf Magen und Darm Gesagten besser Opium als Morphin. Ganz allgemein ist das Opium überall da das Hauptmittel, wo es gilt, *den Darm ruhig zu stellen*. Dadurch schafft es bei *Entzündung im Darmrohr* eine der wichtigsten Bedingungen für die Heilung, bei *Blutungen* ist es das beste Hämostatikum, und bei *Entzündungen im Peritoneum* ist die Ruhigstellung das wirksamste Mittel, die Entzündung zu begrenzen und ihre Ausbreitung über das ganze Bauchfell zu verhindern. Von speziellen Indikationen sollen nur einige der wichtigsten genannt werden. Bei *Diarrhöe* ist die Hauptregel, daß die vermehrte Peristaltik, die durch schädlichen Darminhalt (Ingesta, Bakterien) hervorgerufen ist, anfangs nicht gestört oder sogar durch ein Abführmittel unterstützt wird, worauf später die Opiumbehandlung folgt, während Durchfälle,

die ein Symptom stärkerer Entzündungen sind, gleich mit Opium behandelt werden, das die heftigen, die Irritation unterhaltenden Bewegungen hemmt, die Schmerzen lindert und die starke Sekretion der erkrankten Schleimhaut einschränkt. Bei der *Cholera asiatica* ist Opium während der prodromalen Diarrhöen am Platz, wenig wirksam ist es während des entwickelten Anfalls und kontraindiziert in der Reaktionsperiode. Bei *Diarrhöen bei kleinen Kindern* wird Opium, nachdem zunächst andere Mittel versucht worden sind, in sehr kleinen Dosen angewandt. *Typhusdiarrhöen* werden mit Opium behandelt, wenn die Entleerungen zu häufig und zu reichlich sind. Bei *Darmblutungen* im Verlauf des Typhus ist Opium absolut indiziert. Auch gegen *Obstipation*, scheinbar eine paradoxe Indikation, kann man Opium geben, wenn die Retention durch einen Krampf des Darmes verursacht wird (Bleikolik). Bei *Appendicitis* diktiert die Rücksicht auf das Peritoneum die Ruhigstellung des Darmes; man gibt daher anfangs Opium in reichlichen, später in geringeren Dosen. Opium ist hier um so strenger indiziert, je mehr die Symptome einer Affektion des Peritoneums hervortreten. Man kann ohne Furcht, daß die Exkremente zu fest werden, den Darm ein paar Wochen in Ruhe halten, denn die angesammelten Massen werden schließlich durch die Sekretion der Schleimhaut aufgeweicht. Bei *Magenschmerzen* gilt in Übereinstimmung mit der oben gegebenen generellen Regel, daß die Anwendung auf akute, selten auftretende Schmerzen zu beschränken ist (z. B. seltene Anfälle von heftiger Kardialgie) oder auf unheilbare Krankheiten, wo kein Grund, an Morphin zu sparen, vorliegt (Karzinom). Doch können auch viele andere schmerzhafte Zustände, z. B. *Ulcus ventriculi* oder *gastrische Krisen* bei Tabes seine Anwendung indizieren.

Respirationsorgane. Bei *Lungenblutungen* ist Morphin das beste Stillungsmittel; es wirkt, indem es den Husten, der die Blutung unterhält, unterdrückt. *Husten:* Wenn sich in den Alveolen und Bronchien eine reichliche Sekretmenge angesammelt hat, ist der Husten ein nützlicher Reflexakt, der nicht unterdrückt werden darf; in solchen Fällen werden hustenstillende Morphindosen leicht eine schädliche Anhäufung von Sekret und als Folge davon Cyanose als Zeichen ungenügender Ventilation bewirken. Der trockene Husten dagegen, der sich einstellt, wenn die Schleimhaut geschwollen und hyperämisch ist und nur eine spärliche Menge zähen, an den Wandungen der Bronchien festhaftenden Schleims absondert, indiziert Morphin. Wenn der Husten, der einen mechanischen Reiz darstellt, unterdrückt wird, nehmen Schwellung und Hyperämie ab, und das Morphin kann sogar scheinbar expektorierend wirken, indem sich der

spärliche Schleim in den längeren Hustenpausen zu größeren Mengen ansammelt, die leichter herausbefördert werden. Von der *Dyspnoe*, die eine Folge der Überfüllung der Lungen mit Schleim ist, gilt dasselbe wie von dem analogen Husten. Ist die Atemnot dadurch bedingt, daß die Bewegungen des Brustkorbes durch Schmerzen beschränkt sind, z. B. bei *trockener Pleuritis*, so ist Morphin indiziert, ebenso bei starken Anfällen von *nervösem Asthma*. Sind bei *croupöser Pneumonie* die pleuritischen Schmerzen sehr quälend, so tut man gut, dem Kranken durch eine Morphininjektion Ruhe zu verschaffen.

Die Indikationen bei **Herzkrankheiten** sind starke Schmerzen und Dyspnoe. Die Anwendung hängt von dem Zustand des Herzens ab. Sind weitgehende Herzschwäche, Cyanose und große Ödeme vorhanden, so ist Morphin mit Vorsicht zu gebrauchen. Fast immer können kleine Dosen versucht werden; sie wirken oft sehr wohltuend, ohne eine weitere Schwächung herbeizuführen. Es muß daran erinnert werden, daß das Herz sehr tolerant gegen Morphin ist und bei der akuten Vergiftung das zuletzt absterbende Organ ist.

Sowohl bei *Diabetes mellitus* wie bei *Diabetes insipidus* nimmt die Diurese beim Gebrauch von Opium oder Morphin ab. Bei ersterwähnter Krankheit sinkt oft auch die Zuckermenge, und der starke Durst und Hunger wird gedämpft. Daß die Glykosurie abnimmt, ist eine Folge der verzögerten Magenentleerung und der dadurch verzögerten Resorption (Klercker, Holm unter Bornstein).

Kontraindikationen. Die wichtigste Kontraindikation ist das früheste Kindesalter, da in dieser Lebensperiode die Empfindlichkeit gegen Morphin so groß ist, daß ein einziger Tropfen Tinct. opii bei Kindern unter einem Jahr letal wirken kann. Ferner sind Morphin und Opium kontraindiziert oder dürfen nur mit besonderer Vorsicht angewandt werden bei sehr hohem Alter, bei weitgehenden Schwächezuständen überhaupt, bei Lungenödem und starker Dilatation des Herzens, namentlich des rechten Herzens. Andere Kontraindikationen sind oben zusammen mit den Indikationen genannt. Fieber wird nicht als Kontraindikation gegen Opium oder Morphin betrachtet.

Im Vergleich zum Morphin sind *die übrigen Opiumalkaloide* von untergeordneter Bedeutung. **Codeïn** wird als hustenstillendes Mittel gebraucht und hat vor Morphin den Vorzug, daß es weniger verstopfend wirkt. Es wird wie Morphin bei *trockenem Husten* verordnet, z. B. bei Phthisikern. Bei *Diabetes* veranlaßt es ein vorübergehendes Sinken der Diurese und Zuckerausscheidung. Bei Morphinentziehungskuren dient Codeïn als ein minder gefährliches Ersatzmittel. Bei

Kindern ist es mit derselben Vorsicht wie Morphin anzuwenden. *Äthylmorphin* oder *Dionin* hat dieselben Indikationen wie Codeïn; es wird hauptsächlich gegen den trockenen *tuberkulösen Husten* gebraucht und soll im Gegensatz zu Morphin die Schweißsekretion verringern. Bringt man Dionin in Substanz oder Lösung aufs Auge, so tritt nach kurzem Brennen, das bald vergeht, eine starke Injektion und Schwellung der Conjunctiva auf, hervorgerufen durch den Austritt von Serum aus den Gefäßen. Nach einigen Stunden wird die Flüssigkeit wieder aufgesaugt und mit ihr zugleich oft auch die krankhaften Produkte. Es wird daher nach Abklingen der Reizerscheinungen als *resorptionsbeförderndes Mittel bei Augenkrankheiten* angewandt, z. B. bei Hornhauttrübungen, parenchymatöser Keratitis, Blutungen in die Vorderkammer, Iritiden mit Beschlägen auf der Hornhauthinterfläche, traumatischer Katarakt. *Benzylmorphin* (*Peronin*), das in seiner Wirkung zwischen Morphin und Codeïn steht, hat ebenfalls hustenstillende Wirkung. Die Gefahr der Gewöhnung ist bei diesen Mitteln viel geringer als beim Morphin. *Diacetylmorphin* ist ein wirksames Hustenmittel, aber die allzu bequeme Anwendung als Schnupfpulver — es wird gleich dem Kokain rasch von der Nasenschleimhaut aus resorbiert — hat manchen Ortes, namentlich in Amerika, zu einem verbreiteten „Heroïnismus" geführt. Man ist daher mehr und mehr von der Verordnung von Heroïn zurückgekommen. *Papaverin* wird wegen seiner gefäßerweiternden Eigenschaften bei *Atheromatose*, bei *Hypertonie* im Verlauf chronischer Nierenkrankheiten, bei abdominellen *Gefäßkrisen der Tabiker* und *Angina pectoris* angewandt. Es wird auch bei *Bronchialasthma* und *Gallensteinkolik* empfohlen.

Behandlung der Morphinvergiftung. Die akute Vergiftung wird nach der für Alkaloidvergiftungen geltenden allgemeinen Regel zunächst mit Magenausspülung behandelt, die, da das Morphin in den Magen ausgeschieden wird, auch nicht zu unterlassen ist, wenn die Vergiftung durch subkutane Injektion verursacht ist. Statt Wasser kann man eine verdünnte Lösung von Kal. hypermangan. (1 : 1000) benutzen, die das Morphin rasch zu ungiftigen Produkten oxydiert. Gerbsäure fällt das Morphin nicht wie andere Alkaloide. Brechmittel sind nur im allerersten Stadium der Vergiftung wirksam. Den Eintritt der Narkose sucht man dadurch zu verhindern, daß man den Patienten zwingt, umherzugehen, und ihn auf alle Weise am Einschlafen hindert. Ist die Narkose schon eingetreten und Cyanose vorhanden, so ist die wichtigste Maßregel: künstliche Atmung. Außerdem wendet man kalte Übergießungen im warmen Bad an. Herzschwäche wird mit Coffeïn- und Kampferinjektionen behandelt. Sub-

kutane Injektionen von übermangansaurem Kali, die empfohlen wurden, um das resorbierte Morphin zu oxydieren, sind ganz unnütz, da die Substanz bei Berührung mit dem Gewebe gleich an der Injektionsstelle reduziert wird. Große Meinungsverschiedenheit hat über das Atropin als Gegengift gegen Morphinvergiftung geherrscht; sicher ist, daß die Pupille sich auch in tiefer Morphinnarkose erweitert, daß die Pulsfrequenz zunimmt, indem die Hemmungsapparate des Herzens gelähmt werden, und daß sich die Atmung oft bessert. Während viele Atropin für gefährlich ansehen oder es nur in kleinen Dosen ($^1/_2$—1—$1^1/_2$ mg) anwenden, bezeichnen andere enorme Dosen (0,03 bis 0,06) als zulässig und als die einzig wirksame Therapie in verzweifelten Fällen.

Chronische Morphinvergiftung erfordert Unterbringung in geschlossenen Anstalten, wo der Patient unter beständiger Aufsicht steht. Die ambulante Behandlung mißglückt bei entschiedenen Morphinisten, deren geschwächter Wille außerstande ist, den Entbehrungen der Entwöhnung Trotz zu bieten, immer. Die Entziehung kann nicht wie beim Alkohol plötzlich stattfinden, sondern muß allmählich, d. h. so rasch wie die Abstinenzsymptome es erlauben, vor sich gehen. Gefahrdrohender Kollaps erfordert Morphininjektion. Sehr häufig sieht man, daß die Verminderung der Dosen anfangs verhältnismäßig leicht vor sich geht bis zu einer gewissen Grenze, bei der Abstinenzsymptome und der qualvolle „Morphinhunger" auftreten. Während der Entziehung wendet man bei dem Patienten Schlafmittel (Chloralhydrat, Trional, Veronal usw.), Bäder und kräftige Ernährung an. Kokain anzuwenden, würde den Patienten einer neuen, noch gefährlicheren Vergiftung aussetzen. Bei ausgesprochenem Morphinismus ist die Prognose hinsichtlich der Heilung zweifelhaft, und Rezidive sind häufig.

Präparate und Dosen.

Opium. Das offizinelle kleinasiatische Opium kommt in runden, flachen Kuchen (Broten) von einigen hundert Gramm Gewicht, die äußerlich von Mohnblättern bedeckt und mit Rumexfrüchten bestreut sind, in den Handel. Inwendig sind sie braun, in frischem Zustande halb weich, später hart. Sie enthalten außer den Alkaloiden Pflanzenschleim und Gummi, Harz, Wachs und anorganische Salze. Das Opium wird durch Einschneiden der unreifen Kapseln gewonnen; aus den durchschnittenen Milchröhren, die direkt unter der Epidermis ein anastomosierendes Netz bilden, fließt der weiße Milchsaft aus und erstarrt bald zu rotbraunen Tropfen, die vorsichtig abgenommen und nach weiterer Trocknung zu Opiumbroten zusammengeknetet werden. Jede Kapsel liefert nur wenige Zentigramm Opium. Die Opiumkuchen sollen nur zur Herstellung von Extrakt und Tinkturen benutzt werden. Sonst verschreibt man das **Opium pulveratum** der Pharmakopöen, das auf 10% Morphingehalt ein-

gestellt ist. *Innerl.:* Gegen Diarrhöe 0,01—0,05 mehrmals täglich, oft in Verbindung mit andern Antidiarrhoicis, z. B. Bismut. subnitr.; als Hypnotikum 0,05—0,1—**0,15** als Pulver mit Zucker. Bei Geisteskranken sehr große Dosen (vgl. S. 85). Für Kinder unter 1 Jahr: soviel Milligramm pro die, als das Kind Monate zählt, bis 10 mg.

Extractum opii, wässeriger, trockner Extrakt, enthält etwa 20% Morphin. *Innerl.* wie Opium in ungefähr halb so großen Dosen. Dos. max.: **0,075.**

Pantoponum, Pantopon, von Sahli eingeführtes Präparat, enthält sämtliche Alkaloide (als Hydrochloride) im gleichen Verhältnis wie das Opium, aber ohne die Ballaststoffe der Droge. Entfaltet also die Gesamtwirkung der Alkaloide und kann auch subkutan angewandt werden. Graues oder bräunliches, in Wasser lösliches Pulver, enthält etwa 90% Alkaloide, davon etwas über die Hälfte Morphin. *Innerl.* und *subkutan* in Dosen wie Morphinum hydrochloricum.

Opium concentratum, vor kurzem in die Pharm. Germ. aufgenommenes Präparat von ähnlicher Zusammensetzung wie das vorhergehende (ca. 50% Morphin). Dos. max. **0,03.**

Thebaicinum, bräunliches, wasserlösliches Pulver, entspricht ebenfalls in der Zusammensetzung dem Pantopon und wird *innerl.* und *subkutan* in den gleichen Dosen wie dieses gegeben.

Narcophinum, Narkophin, $C_{17}H_{19}O_3N \cdot C_{22}H_{23}O_7N \cdot C_7H_4O_7 + H_2O$, gemischtes Salz des Morphin und Narkotin mit der Mekonsäure. Kristallinisches Pulver, sehr leicht in Wasser löslich, löslich in Alkohol. Enthält 33% Morphin. Rationelles Präparat, basiert auf der Tatsache, daß die Morphinwirkung durch das Narkotin potenziert wird. *Innerl.* und *subkutan* 0,015—0,06, d. h. in 2 bis 3mal so großen Dosen wie Morphin.

Laudanonum. Von Faust eingeführte Lösungen, die die 6 Hauptalkaloide des Opiums enthalten. Laudanon enthält auf 10 mg Morphin 6 mg Narkotin und steht in seiner Wirkung dem Opium am nächsten. Laudanon II hat reinere Morphinwirkung, da es weniger Nebenalkaloide enthält. Im Handel in Ampullen zu 1,1 ccm.

Tinctura opii simplex, Tinct. thebaica, rotbraune 10% Opium enthaltende Tinctur. *Innerl.* 5—30 Tropfen auf einmal; dos. max. **1,5.** Bei Diarrhöe oft zusammen mit bitteren, adstringierenden oder aromatischen Mitteln, z. B. Tr. Opii, 5,0, Tr. amar, Tr. aromat. aa 10,0, aller 2 Stunden 25 Tropfen.

Tinctura opii crocata (Laudanum) ist überflüssig; Dosen wie oben.

Tinctura opii benzoica „Elixir paregoricum", oft verordnetes Hustenmittel, enthält Anisöl, Kampfer, Benzoësäure und 0,5% Opium, *innerl.* $^1/_2$—1 Teelöffel.

Pulvis Ipecacuanhac opiatus, *Pulvis Doveri,* bestehend aus Opium (1), Rad. Ipecacuanh. (1) und Milchzucker (8); *innerl.* wesentlich bei Bronchitis 0,3—0,5 bis **1,5** pro dosi. Bei Kindern in 10fach so großen Dosen, als für Opium angegeben sind.

Morphinum hydrochloricum, Morphinhydrochlorid, $C_{17}H_{19}O_3N \cdot HCl + 3\,H_2O$, weiße, seidenglänzende, bitter schmeckende Kristalle, in 25 Teilen kalten Wassers löslich. *Innerl.* 0,005—0,01—**0,03** pro dosi. *Subkutan* in 1proz. Lösung.

Codeïnum phosphoricum, Codeïnphosphat, $C_{17}H_{18}O_2N(OCH_3)H_3PO_4 + 2\,H_2O$ weiße Kristallnadeln, löslich in 5 Teilen kalten Wassers. *Innerl.* 0,01—0,05 bis **0,1** als Pulver, Pillen oder Lösung, zweckmäßig als Sirup, z. B. Codeïn. phosphoric. 0,3, Spirit. 5,0, Sirup. simpl. ad 100,0. 1 Teelöffel 3—4mal täglich.

Aethylmorphinum hydrochloricum, Dionin, Äthylmorphinhydrochlorid $C_{17}H_{18}O_2N(OC_2H_5) \cdot HCl + H_2O$, weißes, in Wasser leicht lösliches Kristallpulver von bitterem Geschmack. *Innerl.* 0,005—**0,1**. *Äußerl.* ins Auge in Substanz oder in 5proz. oder stärkerer Lösung.

Diacetylmorphinum hydrochloricum, Heroinhydrochlorid, $C_{17}H_{17}(ONOCOCH_3)_2 \cdot HCl$, farbloses, kristallinisches Pulver von bitterem Geschmack, löslich in 2 Teilen Wasser. *Innerl.* 0,003—**0,005** als Pulver oder Lösung 2—3mal täglich.

Papaverinum hydrochloricum, Papaverinhydrochlorid, $C_{20}H_{21}O_4N \cdot HCl$, farblose Nadeln, in Wasser löslich. *Innerl.* und *subkutan* bis **0,2** pro dosi, **0,6** pro die, *intravenös* 0,005—0,04.

Von verschiedenen Seiten her ist man jetzt bestrebt, durch chemische Veränderungen der Opiumalkaloide Substanzen zu finden, die möglicherweise vor dem Morphin Vorzüge haben könnten. Sie werden innerlich oder subkutan gebraucht, hauptsächlich zur Unterdrückung von Schmerzen und Husten. Von solchen neueren Alkaloiden mögen erwähnt werden: *Dilaudid* wirkt stärker als Morphin, scheint aber nach Gottliebs Versuchen eine geringere Gefahr bezüglich der Gewöhnung in sich zu bergen. Dosis: 0,002—0,01. *Dicodid* ist schwächer: 0,01—0,02. *Paracodin* 0,01—0,03. *Eucodal*, stark betäubend und schmerzstillend, aber Gewöhnung mit schwerem „Eucodalismus" ist nicht selten beobachtet worden. 0,005—**0,03** pro dosi.

Anhang.

Mit den Opiumalkaloiden verwandte Basen kommen auch in andern Papaveraceen vor, unter anderm in der wohlbekannten, früher offizinellen, aber längst verlassenen Frühjahrspflanze *Chelidonium majus*, Schellkraut, deren scharfer orangegelber Milchsaft mehrere Alkaloide enthält. Eins davon, das *Chelidonin*, schließt sich in seinen Wirkungen dem Papaverin an. Es bringt die rhythmischen Bewegungen isolierter Organe zum Stillstand und erschlafft unter anderm die Bronchialmuskeln (Hanzlik). Versuche bei Krämpfen in glatten Muskeln z. B. bei Asthma, können daher rationell sein. Chelidonin ist für den Menschen wenig giftig.

7. Cannabinol (Cannabis indica).

Eine in Ostindien wachsende Form des gewöhnlichen Hanfes, Cannabis sativa, zeichnet sich dadurch aus, daß die zahlreichen Drüsen der weiblichen Blütenstände eine klebrige, harzartige Masse absondern, die eine narkotische Substanz enthält. Diese fehlt oder findet sich bloß in geringer Menge bei dem Hanf, der in Ländern mit kälterem Klima wächst.

Cannabis indica ist eins der wichtigsten narkotischen Genußmittel der orientalischen Welt. Es bildet das gewöhnliche Berauschungsmittel für vielleicht 200—300 Millionen Menschen in der europäischen Türkei, über ganz Asien und Afrika, soweit die Mohammedaner, deren Religion den Weingenuß verbietet, vorgedrungen sind, und wird unter verschiedenen Namen, z. B. Bhang, Ganja, Haschisch, und in verschiedenen Formen genossen, entweder aus Pfeifen geraucht oder

gegessen oder mit süßen und gewürzten Sachen gemischt getrunken. Der wirksame Bestandteil ist das von S. Fränkel (1903) dargestellte, halbflüssige, schwach gelbliche *Cannabinol*, $C_{21}H_{30}O_2$.

Wirkungen. Der indische Hanf wirkt auf das Großhirn und erzeugt einen Rausch, der in zwei Hinsichten einen eigentümlichen Charakter hat; erstens ist die Phantasie zügelloser als bei jedem andern Rausch, und dann hat der Berauschte selbst während der wildesten Ideenflucht und der stärksten Halluzinationen noch lange einen Rest von Bewußtsein; er bewahrt eine dunkle Vorstellung davon, daß er sich nur in einem angenehmen Traumzustand befindet, und kann, wenn er angeredet wird, einigermaßen vernünftige Antworten geben. Nach zahlreichen Beschreibungen von Orientreisenden und nach Selbstversuchen u. a. von v. Schroff und seinen Schülern beginnt die Wirkung oft mit einem Gefühl von Wärme und Schwere im Kopf, Hören von Geräuschen wie Wasserrauschen und bunten Farbenhalluzinationen von unvergleichlicher Schönheit; später scheint der feste Grund unter den Füßen zu schwinden, man wird aus dieser Welt entrückt, und der Körper scheint von jeder Schwere befreit durch den Raum zu schweben, unter dem größten körperlichen und seelischen Wohlbefinden. Bisweilen sind die Träume rasch wechselnder Natur und lassen Lachen und Weinen wechseln, selten von nur traurigem oder abschreckendem Inhalt, so daß sie tiefe Niedergeschlagenheit erzeugen oder den Anstoß zu Zerstörungslust oder maniakalischen Anfällen geben. Die Schmerzempfindung ist herabgesetzt oder aufgehoben, die Tastempfindung abgestumpft. Allmählich wird der Rausch tiefer, das Bewußtsein periodenweise ausgeschaltet, und das Ganze schließt mit einem tiefen Schlaf, aus dem man in der Regel in vollem Wohlbefinden erwacht. Mäßiger Haschischgenuß soll keine schädlichen Folgen haben und hinterläßt keine Obstipation. Übertriebener Mißbrauch bewirkt allgemeine Schwäche und oft dauernde Geisteskrankheit. Die verschiedenen Präparate haben ungleiche Wirkung. Man hat nach den in Europa verwendeten Extrakten oft Schlaf eintreten sehen, ohne oder nach einem nur angedeuteten Exzitationsstadium, und bisweilen keine andere Wirkung erreicht als Palpitationen und raschen Puls ohne Narkose oder Exzitation.

Das reine Cannabinol erzeugt bei Hunden einen Rausch von derselben Art, wie ihn der Hanfextrakt beim Menschen hervorruft, eine Mischung von Schlaf und wachen Träumen. Kleinere Dosen versetzen die Tiere in einen visionären Zustand, worin sie, offenbar unter dem Einfluß von Gesichtshalluzinationen, bald nach imaginären Gegenständen, die ihnen vorbeizuschweben scheinen, schnappen, bald ihnen

mit offenen Augen aufmerksam folgen. Nach größeren Dosen entwickelt sich wie bisweilen beim Menschen ein kataleptischer Zustand, worin die unbequemsten Stellungen, die man den Gliedern gibt, lange beibehalten werden; später wird die Betäubung stärker, die Haltung der Versuchstiere erinnert an die des Menschen, wenn er mit dem Schlafe kämpft, und schließlich versinken sie in tiefe Betäubung. Selbst die größten Dosen (2 g) bringen keine eigentlich lebensgefährlichen Symptome hervor.

Anwendung. Cannabis indica ist als *Hypnotikum* und als *schmerzstillendes* Mittel bei *Neuralgien, Migräne* und *Kardialgie* gebraucht worden, aber da die Wirkungen unsicher sind, ist das Mittel in mehreren neueren Pharmakopöen ausgelassen worden.

Präparate.

Extractum Cannabis indicae. Dickflüssiger, schwarzgrüner Extrakt. *Innerl.* 0,02—**0,01** pro dosi in Pillenform.

Tinctura Cannabis indicae, 5—10—30 Tropfen pro dosi als Narkotikum. Dos. max. **1,0.**

8. Gruppe des Kokains.

Erythroxylon Coca, ein in Peru und Bolivia heimischer Busch, der gleich andern alten Kulturpflanzen sich nicht mehr wildwachsend vorfindet, sondern in vielen warmen Ländern angebaut wird, war schon in der Zeit, als die Spanier zum erstenmal in das Reich der Inkas kamen, ein allgemein verbreitetes Genußmittel unter den Indianern Südamerikas. Gekaut erzeugen die Blätter psychisches Wohlbefinden und setzen nach den Berichten vieler Reisender die Eingeborenen instand, die größten Strapazen, ungehindert von Müdigkeit, Hunger und Durst, zu ertragen.

Der wirksame Bestandteil der Kokablätter ist das Alkaloid *Kokain*, das die Zusammensetzung $C_{17}H_{21}O_4N$ hat und wie die Alkaloide der Atropingruppe sich wie ein Ester verhält, der mit Leichtigkeit gespalten werden kann. Schon beim Kochen mit Wasser liefert es *Methylalkohol*, bei weiterer Zersetzung wird *Benzoë*säure frei, und es bleibt ein stickstoffhaltiger basischer Rest, *Ekgonin* genannt, zurück, der große Ähnlichkeit mit der basischen Gruppe Tropin (s. folg. Kapitel) im Atropin hat, mit dem das Kokain also verwandt ist. Aus den genannten Bestandteilen kann das Kokain wieder aufgebaut werden, und die Vertauschung der ursprünglichen Bestandteile mit andern führt zu neuen kokainähnlichen Körpern, worüber unten mehr.

Wirkungen. Kokain ist eins der wenigen Pflanzenalkaloide, das ausgeprägt **lokale Wirkungen** besitzt. Schon in sehr verdünnter

Lösung lähmt es die **sensiblen Nervenendigungen**, so daß Analgesie und Anästhesie entstehen. Die Wirkung dauert nur so lange, als die Endorgane von der Lösung umspült werden, durchschnittlich 10—20 Minuten. Sie ist am kürzesten an Stellen, wo eine lebhafte Zirkulation das Alkaloid rasch fortführt, und kann verlängert werden, indem man den Blutstrom ausschaltet, z. B. durch Ligatur oberhalb der Applikationsstelle oder mit Hilfe von Adrenalin. Die Lähmung trifft speziell die Endorgane, die die Schmerzempfindung vermitteln, wohingegen Berührung und Druck noch empfunden werden. In der *Nasen-* und *Mundhöhle* werden auch die spezifischen Sinnesnerven partiell gelähmt, das Geruchsvermögen wird vollständig aufgehoben und ebenso der Geschmack für Bitter und Süß, während salzige und saure Flüssigkeiten einigermaßen geschmeckt werden. Der Lähmung geht eine flüchtige Erhöhung der Empfindlichkeit der Nerven voraus. Die *Schleimhäute* werden nicht nur anästhetisch, sondern auch blaß infolge *der Kontraktion der Gefäße* und trocken und runzlig, da die *Drüsenabsonderung* eingeschränkt wird. Bei *innerlicher* Anwendung wird die Sensibilität der Magenschleimhaut abgestumpft und das Hungergefühl unterdrückt. Da Kokain in wässeriger Lösung die Epidermis nicht durchdringt, vermag es durch die unversehrte Haut hindurch keine anästhesierende Wirkung zu entfalten. In Lösungen werden die Salze des Kokains und verwandter Substanzen, die weiter unten besprochen werden sollen, so dissoziiert, daß die freien Basen entstehen, und diese sind es, die in Reaktion mit den Endorganen der Nerven treten.

In stärkerer Lösung vernichtet Kokain auch das Leitungsvermögen in den *motorischen*, namentlich aber in den **sensiblen Nervenfasern**, und das von den betreffenden Nerven versorgte Gebiet wird anästhetisch (Leitungsanästhesie). Hierin weicht es in einer in praktischer Hinsicht sehr wichtigen Richtung von den meisten andern Nervengiften ab, die in der Regel bloß auf Ganglienzellen oder Endapparate wirken, während die Leitung in den verbindenden Fasern nicht unterbrochen wird.

Tropft man eine 4—5proz. Lösung ins **Auge**, so fühlt man zunächst ein leichtes Brennen, dann ein Gefühl von Kälte, und im Laufe von 3—4 Minuten werden Conjunctiva und Cornea völlig anästhetisch, später und weniger vollständig auch die Iris. Die Anästhesie der Cornea hält lange an, begünstigt von der langsamen Saftströmung, die einen langdauernden Kontakt zwischen den Nervenendigungen und dem Alkaloid zuläßt. 15—20 Minuten nach dem Einträufeln erweitert sich die Pupille bis zu mittlerer Weite. Sie reagiert noch schwach auf Licht, verengert sich wieder auf Physostigmin und

Muskarin und wird durch Atropin noch weiter dilatiert. Die Akkommodation wird ebenfalls nur unvollständig gelähmt. Der intraokuläre Druck wird am normalen Auge herabgesetzt, und die dem bewaffneten Auge sichtbaren Gefäße werden enger, während die Blutversorgung der Netzhaut nicht deutlich verändert wird. Nach größeren Dosen kontrahiert sich die glatte Lidmuskulatur, und der Augapfel tritt etwas nach vorn (Exophthalmus). Die Anästhesie ist eine Folge der Lähmung der Endverzweigungen des Nervus trigeminus. Die Ursache der Anämie, der Lidspalten- und Pupillenerweiterung, sucht man in einer Erregung der Sympathikusverzweigungen, die die Gefäßmuskulatur, den Müllerschen Lidmuskel und den Dilatator pupillae versorgen.

Zentralnervensystem. Das Kokain ist ein allgemeines Nervengift. Das resorbierte Alkaloid übt jedoch keine anästhesierende Wirkung auf die peripheren Nervenenden aus, da es in zu verdünnter Lösung zirkuliert, sondern nur zentrale Wirkungen von sehr zusammengesetzter Natur. Dosen von einigen Zentigramm erzeugen bei den meisten Menschen Aufgeräumtheit und ein Gefühl des Wohlbefindens, bisweilen Lebhaftigkeit und frohe Erregung, die an die Hirnwirkung des Atropins erinnert. Es ist dieser Einfluß, verbunden mit der lokalen Anästhesie der Magenschleimhaut, der das Hungergefühl auslöscht und die Kokablätter zu dem geschätzten Genußmittel in der Heimat der Pflanze gemacht hat. Von U. Mosso und andern ist konstatiert worden, daß Kokain in innerlichen Gaben von 0,1 g auch einen sehr günstigen Einfluß auf die *Muskelarbeit* hat, namentlich bei von vornherein ermüdeten Versuchsindividuen. Es war jedoch nur die willkürliche Arbeit, die verbessert wurde, während die durch elektrische Reizung hervorgerufenen Kontraktionen kaum eine Einwirkung erkennen ließen. Der Einfluß ist also zentraler Natur, und eine die Muskelsubstanz direkt erregende Wirkung ist zweifelhaft. Größere Kokainmengen wirken auf das verlängerte Mark, es stellen sich rasche Atmung und Gefäßkontraktion, die den Blutdruck steigen läßt, ein. Infolge von Erregung des Akzelerans nimmt auch die Pulsfrequenz zu. Späterhin können sich Symptome von Reizung und Lähmung des Gehirns, des verlängerten Markes und des Rückenmarkes nebeneinander entwickeln oder sich gegenseitig rasch ablösen.

Schicksal im Organismus. Kokain hat die für die Praxis wertvolle Eigenschaft, daß es einen großen Teil seiner Giftigkeit einbüßt, wenn es eine Zeitlang an der Applikationsstelle festgehalten wird. Injiziert man z. B. einem Kaninchen ins Hinterbein eine Menge (0,1 g), die sonst den Tod in einigen Minuten hervorruft, und schnürt unmittelbar

nach der Injektion das Bein mit einem Gummischlauch ab, so kommt es, wenn man den Schlauch nach $^1/_2$ Stunde löst, nur zu leichteren, wenn man ihn 1—1$^1/_2$ Stunde liegen läßt, zu gar keinen Vergiftungssymptomen. Die Entgiftung muß so erklärt werden, daß das Kokain fest an das Gewebe adsorbiert bleibt und nach Lösung der Ligatur so langsam in die Zirkulation übergeht, daß es im Blut nicht in wirksamer Konzentration vorhanden ist. Eine ähnliche, die Wirkung abschwächende Adsorption an kolloide Substanzen oder Körper mit großer Oberfläche, z. B. Tierkohle, findet man auch bei vielen andern Giften. Von dem subkutan injizierten Kokain findet sich ein bedeutender Teil — bei Kaninchen 42—85% — im Urin wieder (Rifatwachdani unter Heffter).

Infolge der zusammengesetzten Wirkung kann die **akute Kokainvergiftung** ein sehr wechselndes Bild bieten. Die leichtesten Fälle, die man häufig nach Einpinselung von Schleimhäuten, Injektionen, Einträufeln ins Ohr usw. sieht, beschränken sich auf ein Gefühl von Mattigkeit, Schwindel, Angst, Blässe und Andeutung von Ohnmacht. Eine andere Form von leichterer Vergiftung äußert sich als Hirnreizung: Heiterkeit, Redseligkeit, Halluzinationen und Delirien. Bei ernsteren Vergiftungen kommen noch mannigfaltige andere Symptome hinzu, z. B. Dilatation der Pupillen, Trockenheit der Schleimhäute, Erbrechen, benommenes Sensorium. Das Herz leidet stets; der Puls ist sehr unregelmäßig, bald langsam, bald rasch und klein, das Gesicht blaß und die Nasenspitze cyanotisch. Bisweilen beobachtet man hohe Temperatursteigerung. Den Schluß bilden Kollapsanfälle bei Versagen von Zirkulation und Atmung, sowie klonische Krämpfe oder Tetanus, in denen der Tod durch Herz- oder Respirationslähmung eintritt. Nach Injektion sehr großer Mengen, z. B. 1 g, kann der Tod beinahe augenblicklich eintreten. Die letale Dosis läßt sich schwer genau angeben. Man hat gefahrdrohende Zufälle nach wenigen Zentigramm gesehen und wenig oder keinen Schaden nach der mehrfachen Menge, so daß man eine individuelle Disposition angenommen hat. Es ist wahrscheinlicher, daß die Verschiedenheiten ihre Erklärung finden in der erst in neuerer Zeit genügend bekannt gewordenen Tatsache, daß Kokain in konzentrierter Lösung sehr viel gefährlicher ist als in dünner. Im ersten Fall kann nämlich ein bedeutender Teil resorbiert werden, im andern wird mehr von dem Alkaloid an Ort und Stelle gebunden und unschädlich gemacht.

Chronische Kokainvergiftung. Das alte Koka-Kauen ist noch immer in Südamerika in Gebrauch. Der moderne Kokainismus hat sich seit 1916 wie eine Epidemie in vielen europäischen Ländern und außerhalb Europas in Ägypten, China, Japan und den Vereinigten Staaten

von Nordamerika ausgebreitet, in dem letztgenannten Lande hauptsächlich in Städten mit überwiegend farbiger Bevölkerung. Viel trägt zur Verbreitung bei, daß die Anwendung so leicht ist. Das feinpulverisierte Kokain wird als Schnupfpulver gebraucht, wirkt rasch und erzeugt ein sehr kompliziertes Vergiftungs- oder Berauschungsbild, das in letzter Zeit eingehend studiert worden ist.

Joel und Fränkel unterscheiden 3 Stadien. Der Anfang hat verschiedene Berührungspunkte mit den Wirkungen des Alkohols. Es entwickelt sich rasch ein heiterer Rausch, starker Rededrang, Unternehmungslust, überströmend freundschaftliche Stimmung. Die Kokainisten suchen Gesellschaft, wollen gern ihren Genuß mit andern teilen und versuchen andere, die es noch nicht probiert haben, zu überreden, eine Prise zu nehmen. Die Stimmung wird bald weit gehobener als beim Alkoholgenuß, man wird ein Übermensch und hat ein Gefühl von körperlicher und seelischer Kraft und Glück, das sich bis zu reinen Verzückungszuständen steigern kann[1]). Daß in diesem Rausch große Leistungen von rein körperlicher Arbeit vollbracht werden, ist häufig festgestellt worden, z. B. bei amerikanischen Hafenarbeitern, bei Versuchen an marschierenden Soldaten, bei Akrobaten und Rennpferden. Geistige Arbeit leidet stark, trotz der entgegengesetzten Überzeugung der Kokainisten. Man ist nicht imstande eine geordnete Darstellung zu geben oder wertvolle schriftliche Arbeit zu leisten, die Ideen stolpern übereinander und verdrängen einander. Briefe wimmeln von Wiederholungen, halben Sätzen und sinnlosen Weitschweifigkeiten. Ein Patient brauchte 13 Seiten, um dem Arzt zu erklären, daß seine Ankunft in einer Entziehungsanstalt sich um einige Tage verzögern würde. Die eben beschriebenen Wirkungen werden als Stadium der Euphorie oder des Glücksgefühls bezeichnet.

Nach sehr großen Dosen schlägt die Stimmung später völlig um. Die heiteren, mitteilsamen Menschen bekommen einen gespannten, spähenden und lauschenden Ausdruck, die Munterkeit wird von Erregung und Angstgefühl abgelöst, die z. T. keinen bestimmten Hintergrund haben, z. T. persönliche Erlebnisse oder Unregelmäßigkeiten in einem abschreckenden Licht erscheinen lassen. Dinge, die sonst selbstverständlich oder ganz unschuldig sind, z. B. heimliche An-

[1]) „Von zwei Kokablättern als Flügeln getragen flog ich durch 77 348 Welten, eine immer prächtiger als die andere. Gott ist ungerecht, daß er es so eingerichtet hat, daß der Mensch leben kann, ohne immer Koka zu kauen. Ich ziehe ein Leben von 10 Jahren mit Koka einem Leben von 100 000 Jahrhunderten ohne Koka vor.“ (Geschrieben im Exaltationsstadium von Montegazza, der seine Selbstversuche zu wissenschaftlichen Zwecken unternahm.)

schaffung von Kokain, wachsen zu Verbrechen aus, die die Polizei in Tätigkeit gesetzt haben. Sinneseindrücke verstärken sich, ein brennendes Zündholz wird zur gefährlichen Flamme, ein fallender Stuhl zu einem Schuß, Schritte vor der Tür sind Einbruchsdiebe, man fühlt sich verfolgt, muß sich verteidigen, und es werden allerhand Gewalthandlungen verübt, namentlich von Individuen, die von vornherein wenig Selbstbeherrschung besitzen.

Dies sind jedoch nur die allerextremsten Grade des Kokainrausches. Den Abschluß bildet die „Reaktion“ oder das Depressionsstadium, ein Erschöpfungszustand, der in Schlaf oder einen Zustand quälenden Wachseins, der zum Gebrauch von Schlafmitteln Veranlassung gibt, übergeht.

Auch außerhalb der Anfälle zeigen sich die Merkmale des Kokains an dem Kokainsüchtigen. Das beständige Schnupfen bewirkt einen starken Nasenkatarrh, es entstehen Wunden auf der knorpeligen Nasenscheidewand, die in die Tiefe gehen, und schon nach wenigen Monaten kann das Septum perforiert sein. Ein außerordentlich charakteristisches Symptom sind Parästhesien, die sogenannten „Kokaintiere“. Es entsteht in der Haut ein prickelndes und kribbelndes Gefühl, das die Vorstellung erzeugt, die Haut sei der Wohnsitz unzähliger kleiner Tiere, Würmer oder Insekten. So stark ist die Überzeugung davon, daß viele Kokainisten täglich mit den Nägeln oder spitzen Instrumenten in ihrer Haut graben, um die Tiere zu finden. Die fortgeschrittenen Kokainisten sind selbstverständlich im täglichen Leben unbrauchbar und enden in Anstalten oder im Armenhaus.

Vom Morphinismus unterscheidet sich der Kokainismus dadurch, daß sich beim Menschen (und auch bei den gewöhnlichen Laboratoriumstieren) keine erhöhte Resistenz oder Giftfestigkeit nachweisen läßt. Der Kokainismus stellt daher keine echte Gewöhnung dar, sondern ist ein gewohnheitsmäßiger Mißbrauch. Wenn berichtet wird, daß im Laufe kurzer Zeit zu sehr großen Dosen gegriffen wird, so ist das so zu verstehen, daß der Unerfahrene versuchsweise vorgeht, erst eine kleine Dosis nimmt, und, wenn diese nicht wirksam ist, zu den Mengen emporsteigt, die die erstrebte Wirkung hervorbringen.

Das Ausbleiben einer wirklichen Gewöhnung hat zur Folge, daß eigentliche Abstinenzsymptome fehlen. Die Entziehung ist daher scheinbar leicht und kann mit einemmal erfolgen, aber Rezidive sind außerordentlich häufig, bisweilen schon in den ersten 24 Stunden nach der Entlassung. Diese schlechte Prognose, die der Kokainismus mit jedem andern Giftmißbrauch teilt, hat ihren Ursprung in der

Tatsache, daß es fast immer von vornherein minderwertige Individuen mit geringem geistigen Ballast sind, die dem Morphin, Kokain usw. verfallen. Morphinisten und Kokainisten, in der Regel auch die Alkoholisten, sind schon Psychopathen bevor der Mißbrauch begonnen hat. Dieser ist also nicht die Ursache, sondern eine Folge bereits vorhandener psychischer Abnormitäten.

Neuere, lokalanästhesierende Mittel.

Kokain wurde schon 1860 aus den Kokablättern dargestellt, gleichzeitig wurden auch seine lokalanästhesierenden Eigenschaften gefunden, erregten aber nicht die verdiente Aufmerksamkeit. Erst als diese 1884 von Koller zum zweiten Male entdeckt und bei Augenerkrankungen benutzt wurden, wurde das Kokain mit einem Schlage eins der meistbenutzten Heilmittel. So wertvoll es ist, so hat man bei seiner Anwendung doch immer mit einem Übel, nämlich seiner Giftigkeit, die seine Verwendbarkeit stark beeinträchtigt, zu kämpfen. Man begann daher bald, sich mit der Aufgabe zu beschäftigen, die Konstitution des Kokainmoleküls zu ermitteln, um durch neue Synthesen und Veränderungen Körper zu finden, die unter Beibehaltung der lokalen Wirkung weniger giftig sein sollten; nach vielen mißglückten Versuchen ist man zu mehreren neuen Verbindungen gelangt, die im Besitz der genannten Eigenschaften sind.

Die Grundlage für diese Pläne, die vor nicht langer Zeit für allzu kühn angesehen wurden, war die Untersuchung der chemischen Konstitution des Kokains. Schon bei der Entdeckung des Kokains wurde, wie oben (S. 93) erwähnt, gefunden, daß es bei Spaltung Methylalkohol, Benzoësäure und eine Base, Ekgonin, liefert, die der basischen Gruppe Tropin im Atropin ähnlich ist. Es galt noch, die Konstitution des Ekgonins aufzuklären, eine schwierige Aufgabe, die erst 1898 von Willstätter gelöst wurde. Zugrunde liegt dem Ekgonin, sowie dem nahe verwandten Tropin im Atropin der Tropanring, ein Kohlenstoffsiebenring, gebildet durch Kombination eines Pyrrolidinringes und eines Piperidinringes, die zwei Kohlenstoff- und ein Stickstoffatom gemeinsam haben.

```
CH2—CH—CH2
|    |   |
|   NCH3CH2
|    |   |
CH2—CH—CH2
   Tropan
```

Im Ekgonin sind zwei Wasserstoffatome des Tropans durch Karboxyl bzw. Hydroxyl ersetzt; im Tropin ist ein Wasserstoffatom durch Hydroxyl ersetzt:

```
CH2—CH—CH · COOH          CH2—CH—CH2
|    |   |                |    |   |
|   NCH3CH · OH           |   NCH3CH · OH
|    |   |                |    |   |
CH2—CH—CH2                CH2—CH—CH2
  Ekgonin                    Tropin
```

Aus dem Ekgonin entsteht das Kokain dadurch, daß das Karboxyl durch Methyl esterifiziert wird und das Benzoyl an Stelle des Wasserstoffs im Hydroxyl tritt:

$$
\begin{array}{l}
CH_2—CH—CH \cdot COO \cdot CH_3 \\
\quad | \qquad\quad | \qquad | \\
\quad | \qquad\quad NCH_3CH \cdot O \cdot COC_6H_5 \\
\quad | \qquad\quad | \\
CH_2—CH—CH_2
\end{array}
$$

Kokain

Um zu bestimmen, welche Bedeutung jede der Gruppen des großen Moleküls für die anästhesierende Wirkung hat, wurden eine Menge Verbindungen dargestellt, in denen bald dieses, bald jenes Glied fehlte oder durch andere Atomgruppen ersetzt war. Die Untersuchungen führten zu der Einsicht, daß man im Kokain nicht eine einzelne sensibilitätslähmende Gruppe, die allein Trägerin der Wirkung wäre, nachweisen kann. Der lähmende Einfluß auf die sensiblen Nerven ist von allen drei Hauptgruppen, Ekgonin, Benzoyl und Methyl, abhängig und von dem chemischen Charakter, den das Molekül dadurch empfängt, daß diese in bestimmter Weise miteinander verbunden sind. In der chemischen Konfiguration des Ekgonins liegt die Grundlage für die Nervenwirkung, gerade wie das verwandte Tropin dem lähmenden Einfluß des Atropins auf andere periphere Nervenapparate zugrunde liegt, aber die Wirksamkeit wird erst durch die beiden Seitengruppen ausgelöst. Die Benzoylgruppe ist wahrscheinlich das verankernde Glied, das die Reaktion mit der Nervensubstanz vermittelt; wird sie durch andere Säureradikale ersetzt, so leiden die anästhesierenden Eigenschaften stark oder verschwinden. Die Methylgruppe spielt eine sehr wichtige Rolle; wird sie weggelassen, so geht die spezifische Wirkung auf die Empfindungsnerven vollkommen verloren. Das Methyl kann aber ohne Schaden mit verwandten Alkoholradikalen, z. B. Äthyl oder Propyl, vertauscht werden. Ihre Bedeutung liegt nur darin, daß irgendeine Alkylgruppe den Wasserstoff des Karboxyls ersetzt und dem ganzen Molekül den Charakter eines Esters gibt. Daß es die Stellung des Methyls im Molekül ist, auf die es ankommt, läßt sich evident daran zeigen, daß das andere CH_3, das seinen Platz im Ekgonin hat, sehr wohl entfernt werden kann. Die Körper, die dann entstehen, demethylierte Kokaine, wirken unverändert oder stärker als das natürliche Alkaloid. — Auf Grund dieser und ähnlicher Resultate sind jetzt synthetisch eine lange Reihe lokalanästhesierender Verbindungen hergestellt worden.

Die wichtigsten der neueren Ersatzmittel für Kokain waren folgende:

Tropakokain (Benzoyl-pseudotropin), das man in der auf Java angebauten Kokapflanze gefunden und zugleich synthetisch dargestellt hat, ist etwa 3mal weniger giftig als das gewöhnliche Kokain. Es ruft leichte Hyperämie hervor und ist daher mit Adrenalin nicht kombinierbar; auch die mydriatische Wirkung fehlt. Die Lösungen lassen sich durch kurzes Kochen sterilisieren. Tropakokain wird hauptsächlich zur Lumbalanästhesie gebraucht.

Eukain B (Trimethylbenzoyloxypiperidin) zeichnet sich vor dem Kokain dadurch aus, daß es eine stabilere Verbindung ist, die beim Kochen nicht zerlegt wird; die Lösung kann also leicht sterilisiert werden. Eukain hat ungefähr die gleiche lokalanästhesierende Wirkung, erzeugt aber keine Ischämie, sondern eher leichte Hyperämie, kein Schrumpfen der Schleimhäute und ist endlich nach Tierversuchen 4mal weniger giftig als Kokain. Es ist darin dem Kokain unterlegen, daß es nicht so gut mit Adrenalin harmoniert.

Stovain (Dimethylamidobenzoylpentanol) ist hinsichtlich seines Anästhesierungsvermögens dem Kokain ebenbürtig und nur etwa halb so giftig. Es erzeugt aber Gefäßerweiterung, ist also mit Adrenalin nicht vereinbar, und reizt das Gewebe stark. Stovain ist daher für die gewöhnliche Lokalanästhesie unbrauchbar, wurde dagegen einige Jahre hindurch für Spinalanästhesie benutzt. Nach Santessons Untersuchungen unterbricht es die Leitungen in den sensiblen Fasern ebenso stark wie Kokain, greift aber die motorischen Stämme mehr an.

Mit Stovain nahe verwandt ist das **Alypin** (Tetramethyldiamidobenzoylpentanol), das sich durch Kochen sterilisieren läßt und fast dasselbe Anästhesierungsvermögen wie Kokain besitzt. Es ist lokal wenig reizend, erzeugt keine Gefäßkontraktion, sondern leichte Hyperämie (paßt aber doch einigermaßen mit Adrenalin zusammen) und ist ohne Einfluß auf die Pupille und die Akkommodation. Für Frösche, Kaninchen und Meerschweinchen ist Alypin giftiger als Kokain, für Fleischfresser dagegen nur halb so giftig.

Alle die obengenannten Kokain-Ersatzmittel finden jetzt nicht mehr viel Verwendung, da sie weit übertroffen werden durch das von Einhorn im Jahre 1905 dargestellte **Novokain** (p-Amidobenzoyldiäthylamidoäthanol), ebenfalls eine stabile Verbindung, die kurzes Kochen verträgt. Novokain hat den großen Vorzug, daß ihm alle irritierenden Wirkungen fehlen, und daß es wenig giftig ist. Im Selbstversuch führte subkutane Injektion von 0,4 g zu keinen und von 0,75 g nur zu leichten Vergiftungssymptomen. Kombination mit Adrenalin setzt die Giftigkeit noch weiter herab, so daß man jetzt häufig 1—1,5 g injiziert (über diese Kombination s. unten S. 102). Was die anästhesierenden Eigenschaften anlangt, so ist zu bemerken, daß Novokain weit schwächer auf Schleimhäute (Nervenenden) wirkt als Kokain, aber ungefähr ebenso stark auf die sensiblen Nervenstämme.

In der letzten Zeit ist es Willstätter gelungen, nicht nur das gewöhnliche Kokain, sondern auch mehrere stereoisomere Kokaine synthetisch herzustellen. Eins von diesen, das rechtsdrehende Pseudokokain, dessen saures weinsaures Salz unter dem Namen *Psikain* in die Therapie eingeführt ist, zeichnet sich dadurch aus, daß es stärker lokalanästhesierend, dagegen, subkutan injiziert, nur halb so giftig ist wie das gewöhnliche Kokain. Letzteres beruht darauf, daß es im Organismus rascher entgiftet wird; intravenös sind nämlich beide Alkaloide gleich giftig.

Eine andere Neuheit, das *Tutokain*, schließt sich in chemischer Hinsicht an das Novokain an. Es ist etwas giftiger als Novokain, besitzt aber ein beträchtlich stärkeres Anästhesierungsvermögen. Ungefähr dasselbe gilt vom *Dolantin*.

Andere Versuche, Verbindungen nach dem Vorbilde des Kokains darzustellen, haben zu einer Reihe von Substanzen geführt, die wegen ihrer Löslichkeitsverhältnisse eine Sonderstellung einnehmen.

In Übereinstimmung mit dem, was oben über die Benzoyl- und Methylgruppe des Kokains gesagt ist, versuchte man es zunächst mit der einfachsten Verbindung, die diese beiden Gruppen enthält, nämlich dem wohlbekannten Benzoësäuremethylester. Dieser erwies sich als anästhesierend, wenn auch nur in geringem Grade. Um eine mehr alkaloidische Verbindung zu erzielen, mußte eine basische Gruppe zugefügt werden; dazu wählte man die Amidogruppe, von der man annehmen konnte, daß sie nicht wie das Ekgonin giftige Wirkungen haben würde. Das Resultat war der m-Amido-p-oxybenzoësäuremethylester oder *Orthoform*. Von gleicher Konstruktion in verschiedenen Verkleidungen sind *Anästhesin*, *Propäsin* und *Cykloform*, die bzw. Äthyl-, Propyl- und Isobutylester der p-Amidobenzoësäure. Alle diese Mittel sind also nahe miteinander verwandt, wenig giftig und stark lokalanästhesierend, aber beinahe unlöslich in Wasser, was der Wirkung einen andern Charakter als der des Kokains verleiht. Auf einer Wundfläche werden sie nur äußerst langsam aufgelöst, infolgedessen nicht durch Resorption entfernt, und die Wirkung wird daher verlängert, so daß der schmerzstillende Einfluß sich über viele Stunden oder einen ganzen Tag erstrecken kann.

Daß sich beim Kokain und den nächstverwandten Verbindungen ein gesetzmäßiger Zusammenhang zwischen chemischer Konstitution und anästhesierender Wirkung nachweisen läßt, schließt nicht aus, daß auch viele andere Substanzen, die dem Kokain gar nicht oder nur entfernt ähnlich sind, die Empfindungsnerven lähmen können. So ist das *Acetonchloroform*, das unter den Schlafmitteln aufgeführt ist, lokalanästhesierend und viele aromatische Verbindungen, z. B. konzentrierte Karbolsäure, wirken gleich den Benzoylderivaten abstumpfend auf die Sensibilität. Eine Verbindung dieser Art ist das *Holokain* (Diäthoxyäthenyldiphenylamidin), das in der Ophthalmologie benutzt wird. Es wirkt bei Tieren ungefähr fünfmal so giftig wie Kokain und darf nicht subkutan verwendet werden. Eine ganze Reihe neuer Kokainrivalen sind aufgetaucht in Verbindungen der mit dem Harnstoff verwandten starken Base Guanidin mit verschiedenen aromatischen Substanzen. Eine von diesen „*Akoin*" (salzsaures Di-p-anisylmonoparaphenetylguanidin soll eine langdauernde Wirkung besitzen (1 Stunde Anästhesie nach Einträufelung einer 1proz. Lösung ins Auge).

Therapeutische Anwendung. Von den vielen neuen Mitteln, womit die Therapie in unserer Zeit bereichert worden ist, gehören Kokain und die mit ihm verwandten Substanzen zu den wichtigsten, weil sie gestatten, viele Operationen, die früher Äther oder Chloroform erforderten, ohne nennenswerten Schmerz und bei Bewußtsein des Patienten auszuführen. In allerneuester Zeit ist seine Anwendung und die verwandter Mittel durch mehrere neue Methoden noch weiter ausgedehnt worden; dies sind die *Kombinationen mit Adrenalin, die regionäre Anästhesie* und die *Spinalanästhesie*. Diese Methoden, deren Prinzipien erst im folgenden auseinandergesetzt werden sollen, bedeuten ein neues Vorrücken der lokalbetäubenden Mittel auf Gebiete, die bisher der allgemeinen Narkose vorbehalten waren.

Die größte Erhöhung ihres Wertes haben das Kokain und mehrere ähnliche Mittel durch die *Kombination mit Adrenalin* (*Suprarenin*)

erhalten. Schon früher hatte man versucht, durch lokales Gefrieren oder Abschnürung oberhalb des Operationsgebietes (an den Extremitäten) der Resorption, die das größte Hindernis für die Anwendung bildete, entgegenzuarbeiten, aber erst nachdem man die Zusammenwirkung von Kokain und Adrenalin kennengelernt hatte (Braun 1902), erhielt dieser Plan seinen großen praktischen Wert. Durch seine gefäßzusammenziehende Eigenschaft bewirkt das Adrenalin, daß das andere Alkaloid lange an der Applikationsstelle verbleibt. Hieraus folgt nicht allein, daß die *Anästhesie länger anhält*, sondern auch, daß man weit schwächere Kokainlösungen brauchen kann, weil der *anästhesierende Effekt erhöht wird*, wenn nichts von dem Alkaloid fortgeführt wird, und endlich wird die *Giftigkeit des Kokains vermindert*, weil genügend Zeit vorhanden ist, es an Ort und Stelle zu binden, so daß die Resorption sehr langsam vor sich geht. Alle diese Vorzüge vereinigen sich, um die Kombinationen Adrenalin-Kokain oder Adrenalin-Novokain zu einem entscheidenden Fortschritt auf dem Gebiete der Lokalanästhesie zu stempeln.

Die *regionäre Anästhesie* ist eine „*Leitungsanästhesie*". Die Aufhebung der Schmerzempfindung geschieht so, daß man das betreffende Mittel, allein oder mit Adrenalin gemischt, in oder dicht neben die Nervenstämme injiziert, in deren Ausbreitungsgebiet operiert werden soll; diese Methode erfordert etwas stärkere Lösungen.

Im Jahre 1898 fand Corning, daß selbst kleine Kokainmengen, wenn sie durch Lumbalpunktion in den Rückenmarkskanal eingeführt werden, eine Anästhesie zu erzeugen vermögen, die sich über große Teile des Körpers erstreckt. Auf diese Weise einverleibt, kommt das Alkaloid nicht allein mit dem Rückenmark, sondern auch mit den innerhalb der Häute verlaufenden scheidenlosen Nerven und mit den Ganglien in Berührung und erzeugt eine Leitungsanästhesie im großen Stil. Bald nachher machte Bier den kühnen Versuch, die *Lumbal-* oder *Rückenmarksanästhesie* auch beim Menschen anzuwenden. Es zeigte sich, daß sich nach Injektion von 1,0 bis 1,5 Zentigramm salzsauren Kokains binnen 5 bis 8 Min. eine vollkommene Analgesie entwickelte, die sich bald über den Körper bis zur Mamillarlinie und noch weiter hinauf verbreitete. Die Methode hat jedoch auch bei Anwendung der neueren minder giftigen Ersatzmittel, Tropakokain, Stovain usw., so viele Schattenseiten — motorische Lähmungen, Kollaps, Fehlschlagen der Anästhesie —, daß sie jetzt in weit geringerem Maße als vor einigen Jahren ausgeübt wird.

Eine neuere Variante ist die von Cathelin eingeführte *Sakralanästhesie*, bei der man vom Hiatus sacralis aus Novokain in den epiduralen Raum injiziert. Da die Lösung nicht in den Duralsack

Fig. 9. Schema des Subdural- und Epiduralraums (Härtel). Der Subduralraum setzt sich oben in den Subduralraum des Schädels fort. Die mittels Lumbalinjektion (oberer Pfeil) eingebrachte Flüssigkeit kann daher zu den Zentren der Medulla oblongata aufsteigen. Der Epiduralraum (unterer Pfeil) ist dagegen nach oben abgeschlossen.

hineingelangt, sind gefährliche Nebenwirkungen so gut wie ausgeschlossen (s. Fig. 9). Die nach etwa $^{1}/_{4}$ Stunde eintretende Anästhesie erstreckt sich auf den Blasenboden, den Anus und den untersten Teil des Rektums, die äußeren Genitalien und die innere Fläche der Oberschenkel („Reithosenanästhesie").

Schon vor langer Zeit hat Liebreich gezeigt, daß es, um das Schmerzgefühl aufzuheben, nicht der Anwendung eines spezifischen Nervengiftes bedarf, das die Nervenenden oder Achsenzylinder lähmt. Man erreicht auch mit Wasser oder indifferenten Salzlösungen Anästhesie, wenn das Gewebe unter einem gewissen Druck vollständig damit durchtränkt oder infiltriert wird. Auf diese Beobachtungen gründet sich die *Infiltrationsanästhesie* (Schleich, 1894), die in der Injektion von Kochsalzlösungen besteht, der eine geringe Menge Kokain zugesetzt ist. Die Flüssigkeit wird zunächst in die Haut selbst, nicht subkutan, injiziert; es bildet sich ein Hautödem von etwa 2 cm Durchmesser, das völlig unempfindlich ist. Von der Peripherie dieses Bezirkes aus werden in der gewünschten Richtung neue, „anästhetische Quaddeln" angelegt, und nachdem man so eine unempfindliche Schnittlinie gebildet hat, wird weiter in die Tiefe infiltriert. Es ist wie gesagt, die Infiltration an sich, die hier wirksam ist; das Kokain sollte eigentlich überflüssig sein, aber das Einströmen der Flüssigkeit in das Gewebe ruft, bevor die Anästhesie eintritt, einen leichten Schmerz hervor, und diesen soll der Kokainzusatz aufheben.

Kokain und Novokain sind zurzeit die herrschenden Lokalanästhetika und haben jedes seinen Anwendungsbereich.

Das Kokain ist wegen seiner starken Wirkung auf die Nervenenden das unbestrittene Oberflächenanästhetikum, das Novokain wegen seiner geringen Giftigkeit das gegebene Mittel für die Leitungsanästhesie. An das Kokain schließt sich jetzt das Psikain, an das Novokain das Tutokain an.

Kokain hat eine außerordentliche Bedeutung für *Operationen am Auge* errungen: Conjunctiva, Cornea und Sklera werden vollständig anästhesiert; als eine Operation, die besonders erleichtert worden ist, ist die Entfernung von Fremdkörpern aus dem Auge zu nennen. Auch Augenmuskeloperationen und sogar Enukleationen kann man mit Hilfe subkonjunktivaler Injektionen schmerzlos ausführen, während die inneren Teile des Augapfels, z. B. die Iris, nicht vollständig anästhesiert werden. Bei Operationen an glaukomatösen Augen ist es ratsam, gleichzeitig Physostigmin einzuträufeln, weil Kokain allein, wenn auch selten, einen Glaukomanfall hervorrufen kann. *Bei Entzündungen des Auges* (Keratitis, Iritis) ist Kokain ein ausgezeichnetes Linderungsmittel und hat zugleich den Nutzen, der Hyperämie entgegenzuwirken, kann sich in therapeutischer Hinsicht jedoch nicht mit dem Atropin messen. Nach Einträufelung von Kokain muß das Auge befeuchtet oder durch Schließen der Augenlider gegen Verdunstung geschützt werden, da das Aufhören der Sekretion (Tränen, Lymphe) sonst zu Austrocknung und oberflächlichen Substanzverlusten führen kann.

Kokain erfährt ferner die weiteste Anwendung als Anästhetikum für die *Schleimhaut der Nase, des Mundes, Rachens und Kehlkopfes.* Die begleitende Ischämie trägt dazu bei, die Wirkung zu verlängern, da die Resorption verzögert wird, und schränkt außerdem die Blutung während der Operation ein, während Nachblutungen eher begünstigt werden, weil sich nach der Gefäßzusammenziehung eine Erweiterung einstellt. Die Anämie, im Verein mit der sekretionseinschränkenden Wirkung, läßt entzündete, geschwollene Schleimhäute abschwellen (die Nase wird bei *Schnupfen* durchgängig), so daß die Untersuchung enger Höhlen, z. B. des Naseninnern, erleichtert wird. Bei empfindlichen Individuen, die mit Würgbewegungen reagieren, sind Kokainpinselungen wertvoll für die laryngoskopische Untersuchung. Injektionen ins Zahnfleisch werden von den Zahnärzten oft bei Zahnextraktionen angewandt.

Im übrigen kann das Kokain beinahe bei allen zur *kleinen Chirurgie* gehörenden Eingriffen in Anwendung kommen. Auch *schmerzhafte Wunden* (z. B. Herpes zoster und Brandwunden) sowie *Jucken* (Pruritus vulvae et ani) können mit Kokain behandelt werden. Doch *gebieten die zahlreichen Vergiftungen stets Vorsicht.*

Die *innerliche Wirkung* des Kokains ist gering. Zuweilen ist es von gutem Erfolg bei *hartnäckigem Erbrechen*, bei *Seekrankheit*, auch

bei *Vomitus gravidarum* und kann die Schmerzen bei Magengeschwür und Magenkrebs lindern. Morphinisten das Morphin gegen Kokain eintauschen zu lassen, heißt sie nur die Intoxikation wechseln lassen.

Zur *Leitungsanästhesie* verwendet man Novokain zusammen mit Adrenalin. Die Ungefährlichkeit dieser Kombination ermöglicht immer mehr *größere Operationen*, z. B. alle möglichen Eingriffe an den Extremitäten, am Perineum, Bruchoperationen usw., in das Gebiet der Lokalanästhesie einzubeziehen. Durch Zusatz von Kaliumsulfat wird die Wirkung potenziert und die Anästhesie tritt schneller ein (Gros und Kochmann).

Die unlöslichen oder schwerlöslichen Mittel, z. B. *Orthoform* und *Anästhesin*, nehmen eine Sonderstellung ein. Da sie nicht durch Resorption entfernt werden, zeichnen sie sich durch eine langanhaltende Wirkung aus und sind gleichzeitig wenig giftig. In anderer Hinsicht zieht die Schwerlöslichkeit eine Einschränkung in der Brauchbarkeit der Mittel nach sich, indem nur dort eine vollständige Anästhesie erzielt wird, wo sie in unmittelbaren Kontakt mit den Nervenenden kommen können, z. B. auf Wundflächen. Wo die Nervenenden von Epithel bedeckt sind, also auf Schleimhäuten, ist die Wirkung viel schwächer. *Die Anwendung von Orthoform* ist in Übereinstimmung mit dem oben Gesagten auf Stellen beschränkt, wo die Nervenenden zutage liegen. So wirkt es nicht oder kaum bei Kardialgie, ist aber schmerzstillend bei *Ulcus ventriculi* (vorgeschlagen als Mittel, um die Differentialdiagnose zwischen diesen Krankheiten zu stellen), *ulzerierendem Magenkrebs* und *Darmulzerationen, äußerlichen Wunden, Verbrennungen, Zahnschmerz,* wenn die Pulpa freiliegt, usw. Die Anästhesie soll im Laufe einiger Minuten eintreten und mindestens 2, in der Regel mehrere Stunden bis zu einem Tage oder noch länger anhalten. Besonders empfohlen wird es zum Einblasen als Linderungsmittel bei *Larynxtuberkulose.* Orthoform kann, wenn auch selten, lokale Reizung, Erythem und Ekzem, zur Folge haben, ebenso ist eine Idiosynkrasie beschrieben, die sich in Urticaria und lokalem Ödem äußert. *Anästhesin, Propäsin* und *Cykloform* haben dieselben Indikationen, scheinen aber zugleich durch Schleimhäute wirken zu können, und werden u. a. empfohlen bei *Magen-* und *Darmschmerzen, Schwangerschaftserbrechen* und *Seekrankheit,* sowie bei *Blasenreizung.*

Behandlung der Kokainvergiftung. Leichtere Synkopeanfälle weichen in horizontaler Lage und bei starker Blässe der Einatmung von Amylnitrit. Neuerdings wird langsame intravenöse Injektion (1 ccm in der Minute) von 10 ccm 10proz. Calciumchloridlösung als eine wirksame Behandlung empfohlen. Starke Krämpfe indizieren eine leichte Äthernarkose; ferner werden künstliche Atmung, Aderlaß und subkutane Kochsalzinfusionen angewandt. Die chronische Vergiftung erfordert Entziehung in einer Anstalt.

Präparate und Dosen.

Cocainum hydrochloricum. Kokainhydrochlorid. $C_{17}H_{21}O_4N \cdot HCl$. Farblose, leicht in Wasser lösliche Prismen. *Innerl.* und *subkutan* 0,005—0,01—**0,05**. Subkutan $^1/_4$—1proz. Lösung. Im Auge 2—5proz., zur Pinselung im Mund,

Rachen, Larynx oder in der Nase 5—20proz. Lösung. Zur Injektion in die Urethra 0,5—1 ccm einer 3—5proz. Lösung. Durch Zusatz einer geringen Phenolmenge (z. B. 1 Tropfen Phenolum liquefactum auf 10 ccm Lösung) wird die Anästhesie bedeutend verstärkt. Im Anus 0,02—0,05 (Suppositorium). Auf der Haut bei kleinen Brandwunden und Herpes zoster 1—2proz. Salbe oder Kokainöl. Die Lösungen zersetzen sich bei längerer Aufbewahrung und verlieren ihre Wirksamkeit, ohne daß sich das Aussehen verändert.

Adrenalinzusatz (*gilt auch für die übrigen mit Adrenalin vereinbaren Mittel*). Zu je 5 ccm Lösung 1 Tropfen Sol. Adrenalini (1 : 1000), bei größeren Flüssigkeitsmengen verhältnismäßig weniger, so daß im ganzen nicht mehr als 15 Tropfen Adrenalinlösung injiziert werden. Zur Infiltration der Haut selber soll Adrenalin nicht benutzt werden (Gangrän).

Psicainum, primäres Psikaintartrat, $C_{17}H_{26}O_4NC_4H_6O_6$. Mikrokristallinisches, weißes, in Wasser sehr leicht lösliches Pulver. *Äußerl.* zur Schleimhautanästhesie in halb so starken Lösungen wie Kokain. Kann durch Kochen sterilisiert werden.

Eucainum B, Eukain, $C_{15}H_{23}O_2N \cdot HCl + H_2O$, farbloses kristallinisches Pulver, in etwa 30 Teilen Wasser löslich. Maximaldosis **0,15**. *Eucainum lacticum*, milchsaures Eukain, leicht in Wasser lösliches weißes Pulver. Für das Auge 2—3proz., Zahnextraktionen 2—3proz., Urethra 2proz., regionäre Anästhesie 2—5proz., Nase und Rachen 10—15proz. Lösung.

Tropacocainum hydrochloric., Tropakokainhydrochlorid, $C_8H_{14}ONC_6H_5COHCl$; farblose, leicht lösliche Nadeln. *Äußerl.* wie Kokain. Normaldosis für Lumbalanästhesie 0,05. Maximaldosis **0,1—0,15**.

Stovainum, Stovain. Leicht lösliche Kristalle vom Aussehen des salzsauren Kokains. Die wäßrige Lösung reagiert sauer. *Äußerl.* zur Spinalanästhesie 0,04 bis 0,08 in 5—10proz. Lösung.

Alypinum hydrochloricum und *A. nitricum*, Alypin. Weißes, kristallinisches leicht lösliches Pulver. Vorläufige Maximaldosis **0,05**. *Äußerl.* Ins Auge Lösungen von 2—5%, auf Schleimhäute von 10%.

Novocainum. Novokain. Farblose, sehr leicht lösliche Kristalle. *Äußerl.* zu subkutanen Injektionen $^1/_2$proz., zu regionärer Anästhesie an kleinen Nerven $^1/_2$proz.; an größeren Nerven (ulnaris, tibialis) 1—2proz., auf Schleimhäuten 10proz. Lösung — mit Zusatz von Adrenalin, wie unter Kokain beschrieben. Zusatz von 0,4proz. Kaliumsulfat verstärkt die Anästhesie (vgl. S. 106). Zur Spinalanästhesie 0,1—0,15—0,18. Zur Sakralanästhesie 0,4 in 2proz. Lösung mit 5 Tropfen Andrenalin.

Tutocainum, Tutokain. Mikrokristallinisches Pulver, in ungefähr 10 Teilen Wasser löslich. Verträgt kurzes Kochen. Zur Leitungsanästhesie $^1/_4$ so starke Lösungen wie von Novokain. Zur *Schleimhautanästhesie* 5proz. Lösung.

Orthoformium (*novum*), $C_6H_4OHNH_2COOCH_3$. Weißes, voluminöses, sehr schwer in Wasser lösliches Pulver. *Äußerl.* als Streupulver, rein oder mit Talk (1 : 4) gemischt oder als 5—10proz. Salbe. Zur Injektion in die Blase bei ulzerösen Leiden 1,0—2,0 in 100,0 physiologischer Kochsalzlösung. *Innerl.* bei Magen- und Darmkrankheiten 0,5—1,0 dreimal tägl.

Anaesthesinum, $C_6H_4NH_2COOC_2H_5$. Weißes, sehr schwer in Wasser lösliches Pulver. *Äußerl.* wie Orthoform, *innerl.* 0,5 2—3mal tägl. In gleicher Weise werden *Propaesinum*, $C_6H_4NH_2COOC_3H_7$ und *Cycloformium*, Cykloform, $C_6H_4NH_2COOC_4H_9$ gebraucht, beides weiße, in Wasser fast unlösliche Pulver.

Holocainum hydrochloricum, farblose Kristalle, in 40—50 Teilen Wasser löslich. Nur *äußerl.* bei Augenoperationen; einige Tropfen einer 1—2proz. Lösung rufen eine Anästhesie von etwa 20 Minuten Dauer hervor, ohne Wirkung auf Pupille oder Akkommodation. Giftig.

Acoinum (Zusammensetzung s. oben), Akoin. Am Auge 1proz. Lösung, in stärkerer Lösung ätzend.

Nervocidin ist das schwefelsaure Salz eines von einer unbekannten indischen Pflanze, „Gasu Basu", stammenden Alkaloides, das auf Schleimhäuten 30 bis 40mal stärker als Kokain wirkt (Hesse). Es scheint nahe verwandt mit dem Erythrophlein zu sein, einem gleichfalls anästhesierenden glykosidischen Alkaloid, das zur Digitalisgruppe gehört; die Mutterpflanze wird als Pfeilgift gebraucht.

9. Atropin.

In vielen zu der Familie der Solanaceen gehörigen Pflanzen kommen zwei Alkaloide vor, *Hyoscyamin*, $C_{17}H_{23}O_3N$, das sich unter anderm in den bekannten offizinellen Arten Atropa Belladonna, Hyoscyamus niger und Datura Stramonium findet, und *Skopolamin* oder *Hyoscin*, $C_{17}H_{21}O_4N$, das namentlich aus Hyoscyamus- und Skopoliaarten erhalten wird. Das dem Hyoscyamin isomere *Atropin*, das früher für das eigentlich charakteristische Alkaloid der genannten Pflanzen galt, kommt nur in geringer Menge in den jungen Blättern und Trieben vor. Die älteren Pflanzen und Wurzeln enthalten kein oder fast kein Atropin, sondern Hyoscyamin, das indessen sehr leicht in die isomere Form übergeht und daher bei den chemischen Operationen der Darstellung in Atropin verwandelt und als solches gewonnen wird. Das vor einiger Zeit in der Augenheilkunde gebräuchliche *Duboisin* (von einer australischen Solanacee) hat sich als Gemisch von Hyoscyamin und Skopolamin erwiesen.

In chemischer Hinsicht ist bei Atropin und Hyoscyamin bemerkenswert, daß sie aus einer Säure (Tropasäure) und einer Base (Tropin) mit alkoholischer Hydroxylgruppe bestehen, die zu einem Ester verbunden sind. Die Untersuchungen der letzten Jahre haben ergeben, daß sie stereoisomer sind. *Atropin ist die optisch inaktive* „racemische" *Verbindung, die aus zwei optisch aktiven Hyoscyaminen zusammengesetzt ist*, „optischen Antipoden", von denen das eine, das die Ebene des polarisierten Lichtes nach links dreht, das in den Pflanzen vorkommende Alkaloid ist (l-Hyoscyamin), während das andere (d-Hyoscyamin) künstlich dargestellt ist. Isoliert haben weder Tropasäure noch Tropin die für Atropin charakteristischen Wirkungen. Diese treten erst auf, wenn beide vereinigt werden. Im Jahre 1879 glückte es Ladenburg, aus Tropasäure und Tropin wieder Atropin zu bilden, eine Synthese, die zur Darstellung mehrerer neuer Verbindungen

(Tropeine oder Tropinester) von Tropinen mit andern aromatischen Säuren geführt hat. Von diesen hat das *Homatropin*, der Mandelsäureester des Tropins, therapeutisch Anwendung gefunden.

Wirkungen. *Vorbemerkungen über vegetative Nerven.* Die Substanzen, die in den vorangehenden Kapiteln behandelt sind, wirken entweder auf das Zentralnervensystem oder zugleich auf die sensiblen Nerven (Kokain) oder auf die motorischen Nerven, welche die willkürlichen quergestreiften Muskeln versorgen (Curarin), also auf das sogenannte *animale* Nervensystem. Mit dem Atropin beginnt eine Reihe von Alkaloiden, die sich dadurch auszeichnen, daß sie auf die Nerven wirken, die Drüsen, Gefäße und alle andern Organe mit glatter Muskulatur sowie das Herz versorgen. Dieses Nervensystem wird bekanntlich das *vegetative, unwillkürliche* oder „*autonome*" genannt, ein Ausdruck, der eine gewisse doch keineswegs vollkommene Unabhängigkeit vom Zentralnervensystem bezeichnen soll. Eine große Anzahl der vegetativen Organe steht miteinander in intimem wechselseitigem Rapport. Wenn ein Organ arbeitet, müssen oft mehrere andere gleichzeitig ihre Mitwirkung leisten, in andern Fällen trifft man auf einen gegenseitigen Antagonismus. Die unablässige Regulierung der Funktion dieser Organe kommt dadurch zustande, daß sie mit einer doppelten Innervation ausgestattet sind. Sie werden von dem aus dem Dorsalmark stammenden *Sympathikus* versorgt und empfangen zugleich Fasern, die aus oberhalb und unterhalb gelegenen Abschnitten entspringen, nämlich aus dem Mittelhirn (Oculomotorius) und dem verlängerten Mark (Chorda tympani, Vagus), und aus dem Sakralmark (N. pelvicus), s. Fig. 10. Diese

Parasympath. (Oculomot.) — Mittelhirn
Parasympath. (Vagus.) — Bulbus
N. Sympathicus — Dorsalmark
Parasympath. (N. pelvicus) — Sakralmark

Fig. 10. Schema des Ursprungs der vegetativen Nerven bei der Katze (Langley).

kranial- und sakralautonomen Nerven faßt Langley unter dem Namen *parasympathische* zusammen, weil sie in der Regel in einem antagonistischen Verhältnis zu dem sympathischen System stehen. So wird im Auge die Pupille durch die im Oculomotorius verlaufenden parasympathischen Fasern verengert, dagegen durch die im Dilatator pupillae endenden sympathischen Nerven erweitert, im Herzen wirkt der parasympathische Vagus hemmend, der sympathische Accelerans fördernd, in Bronchien und Darmkanal ist das Verhalten das umgekehrte usw.

Das sympathische und parasympathische System sind nicht nur anatomisch und funktionell verschieden, sondern sie unterscheiden sich auch voneinander durch ihr Verhalten gegenüber vielen Giften. Eine sehr empfindliche Reaktion, die allen sympathischen Nerven, ob sie fördernd oder hemmend auftreten, gemeinsam ist, ist die, daß sie durch Adrenalin erregt werden. Im Gegensatz dazu zeichnen sich die Alkaloide, die in diesem und den folgenden Kapiteln besprochen werden, dadurch aus, daß sie vor allem die parasympathischen Nerven angreifen. Die Auswahl ist indessen nicht absolut: die Schweißdrüsen werden trotz ihrer sympathischen Innervation nicht vom Adrenalin beeinflußt, wohl aber stark von den parasympathischen Giften, und einige Alkaloide wirken nach mehreren Untersuchern, u. a. Backmann und Mitarbeitern, auf beide Systeme. — Nikotin nimmt eine Sonderstellung ein, indem es in eigenartiger Weise gewisse Ganglien in dem ganzen vegetativen System lähmt, worüber mehr in dem betreffenden Kapitel.

Die Wirkungen des Atropins sind sehr charakteristisch. Es wirkt auf Teile des Zentralnervensystems erst stark erregend, dann lähmend und ferner auf zahlreiche parasympathische Nervenendigungen (und auf die Schweißdrüsen), die fast nur gelähmt werden. Letztere Wirkung, die für die Praxis wichtigste, soll zuerst besprochen werden.

Von größter Bedeutung ist der Einfluß aufs **Auge**. Tropft man ein paar Tropfen einer schwachen Atropinlösung in den Konjunktivalsack, so *erweitert sich die Pupille*, weil die Endausbreitungen des Nervus oculomotorius im Sphincter iridis gelähmt werden. Diese Wirkung ist streng lokaler Natur und davon abhängig, daß die Atropinmoleküle in direkte Berührung mit den Nervenendigungen kommen; sie tritt nur in dem mit Atropin behandelten Auge auf, nach sehr vorsichtiger Anbringung an der Peripherie der Regenbogenhaut zuerst im angrenzenden Teil der Iris, und kann auch im herausgeschnittenen Auge hervorgerufen werden. Wenn die Wirkung ihren Höhepunkt erreicht hat, ist die Iris bis auf einen schmalen Saum, der die große schwarze Pupille umgibt, zurückgezogen. Das ganze Auge

erscheint dadurch dunkler und glanzvoller, daher die Anwendung als Schönheitsmittel und der Name der Pflanze „Belladonna". Die Lähmung des Oculomotorius ist vollständig, aber die Muskulatur wird bei Anwendung verdünnter Lösungen nicht beeinflußt. Die durch Atropin erweiterte Pupille reagiert nicht auf Licht und kontrahiert sich nicht auf elektrische Reizung des Nerven oder auf Reizung durch Substanzen, die auf den Oculomotorius wirken, z. B. Muskarin, sie verengert sich jedoch bei direkter Reizung der zirkulären Muskelfasern selber. Nur sehr konzentrierte Atropinlösungen scheinen auch die glatte Muskelsubstanz zu lähmen. Der Antagonismus zwischen Atropin und Physostigmin soll bei dem letztgenannten Alkaloid erörtert werden. Ganz maximal ist die Atropinerweiterung nicht; eine noch stärkere Erweiterung, die die Iris auf einen beinahe unsichtbaren Saum reduziert, erhält man bei gleichzeitiger Anwendung einer Substanz, die auf den Dilatator pupillae wirkt (Kokain). Die Iris reagiert außerordentlich fein auf Atropin (schon $^{1}/_{200}$ Milligramm erzeugt deutliche Pupillendilatation), und die Wirkung ist zugleich von sehr langer Dauer. Nach Einträufelung von einigen Tropfen einer 1 proz. Lösung beginnt die Erweiterung nach 10—15 Minuten, erreicht ihr Maximum im Laufe von 20—30 Minuten, hält sich 1—2 Tage auf der Höhe, geht darauf sehr langsam zurück und ist erst nach 10—12 Tagen vollständig verschwunden.

Fig. 11. *Oc:* Oculomotorius. *Sy:* Sympathicus. *Ci:* Ciliarmuskel. Atropin lähmt, Muskarin, Pilokarpin und Physostigmin erregen die Oculomotoriusendigungen, Kokain erregt die Sympathicusendigungen. (Schematisch nach Wood.)

Atropin hebt ferner die *Akkommodation* auf durch Lähmung der Oculomotoriusäste des Ciliarmuskels. Im Ruhestand des normalen Auges liegt die Linse flachgedrückt zwischen den beiden straffgespannten Blättern der Zonula Zinnii und vereinigt parallele, von fernen Gegenständen kommende Strahlen auf der Retina. Kontrahiert sich der Ciliarmuskel, so erschlafft die Zonula Zinnii, die Linse folgt ihrer Neigung, eine mehr konvexe Form anzunehmen, wird stärker brechend und vermag nun, divergierende, von nähergelegenen Gegenständen kommende Strahlen zu einem scharfen Bilde auf der Netzhaut zu vereinigen. Dem unter Atropinwirkung stehenden Auge, das den Ciliarmuskel nicht benutzen, also die Form der Linse nicht verändern kann, sondern unabänderlich auf den Fernpunkt eingestellt ist, erscheinen alle nahen Gegenstände (dem hypermetropischen Auge,

das auch für parallele Strahlen akkommodieren muß, auch die entfernteren Objekte) undeutlich und verwischt, oft abnorm klein (Mikropie), und der breite Lichtkegel, der durch die große Pupille die Retina trifft, erzeugt zugleich ein unangenehmes Gefühl der Blendung. Es ist daher ein Nachteil, wenn das Atropin nur in diagnostischer Absicht gebraucht wird, daß seine Wirkung so langsam schwindet; in therapeutischer Hinsicht dagegen ein Vorteil. Die Akkommodationslähmung tritt etwas später als die Pupillenerweiterung ein und fängt früher an abzunehmen.

Der *intraokulare Druck* wird durch Atropin erhöht, besonders deutlich, wenn bereits eine Neigung zur Drucksteigerung vorhanden ist, z. B. beim Glaukom. Die Ursache dafür ist wahrscheinlich Verengerung oder Verlegung des Schlemmschen Kanals (erschwerter Abfluß des Kammerwassers) durch die Irisretraktion, denn die meisten Mydriatica scheinen diese Wirkung zu haben, während umgekehrt Pupillenkontraktion von niederem Druck begleitet ist.

Im **Herzen** lähmt Atropin, nach anfänglicher Erregung, die *Endausbreitungen des Nervus vagus* und erhöht dadurch die Pulsfrequenz; elektrische Vagusreizung am Halse erzeugt nicht wie gewöhnlich langsamen Puls oder Stillstand, sondern im Gegenteil größere Frequenz, weil die sympathischen, accelerierenden Fasern nicht mit gelähmt sind. Die Erhöhung der Pulsfrequenz ist übrigens höchst verschieden, je nach Tierart und Alter, je nachdem das Herz normal einen starken oder schwachen Vagustonus besitzt. In jugendlichem Alter ist die Wirkung nur unbedeutend, bei dem erwachsenen Menschen und den entwickelten fleischfressenden Tieren dagegen sehr ausgesprochen, so daß die Beschleunigung des Pulses unter gleichzeitiger Erhöhung des Blutdruckes auf mehr als das Doppelte der normalen Zahl steigen kann. Davon und von der Erweiterung der Hautgefäße kommt auch die starke Röte der Haut, die man bei Vergiftungen beobachtet. Bei Pflanzenfressern wird die Pulsfrequenz nur wenig verändert. Namentlich Kaninchen verhalten sich dem Atropin gegenüber refraktär. Diese Tiere können monatelang mit Belladonnablättern gefüttert werden, scheinen sich, obgleich ihr Fleisch so alkaloidreich wird, daß sein Genuß beim Menschen Vergiftung hervorruft, bei dieser Kost sehr wohl zu befinden und vertragen bei subkutaner Injektion doppelt so große Dosen wie Hunde. Injiziert man dagegen Atropin intravenös, so sind, wie Heffter nachgewiesen hat, die tödlichen Dosen für beide Tierarten gleich. Die Toleranz des Kaninchens ist teilweise durch starke Adsorption des Alkaloids im Serum (Storm van Leeuwen), teilweise dadurch bedingt, daß die Leber und das Blutserum dieser Tiere die Eigenschaft

hat, das Atropin in Tropin und Tropasäure zu zerlegen (Cloetta, Fleischmann, Metzner), ein Prozeß, der nicht rasch genug vonstatten geht, um gegen das intravenös injizierte Gift zu schützen.

Die Vagusäste der **Lunge** werden auf dieselbe Weise wie die des Herzens beeinflußt, aber das Resultat ist ein ganz anderes, da der Vagus in der Lunge nicht als Hemmungsnerv auftritt. Elektrische Reizung des Vagus ruft normalerweise Kontraktion der feineren Bronchien und als Folge davon Abnahme des Respirationsvolums hervor; hat das Versuchstier Atropin erhalten, so hat Vagusreizung diese Wirkung nicht. Folglich lähmt Atropin die Vagusäste der Bronchien, eine Eigenschaft, der vermutlich der günstige Einfluß von Atropin (oder Hyoscyamin in Fol. Stramonii) bei Bronchialkrämpfen zuzuschreiben ist. Die frequente Respiration, die nach größeren Dosen auftritt, kommt von einer erregenden Wirkung auf das *Respirationszentrum.*

Trotz zahlreicher Untersuchungen ist es noch keineswegs klar, wie die **Darmbewegungen** durch Atropin beeinflußt werden. Die Verhältnisse sind beim Darmkanal mit seiner komplizierten motorischen Nervenversorgung, Nervus vagus, Nervus splanchnicus und motorische Ganglien in der Darmwand, schwierig zu übersehen, und eingehende Versuche lassen sich nicht ohne große vivisektorische Eingriffe anstellen, die leicht abnorme Reaktionen auslösen. Noch schwieriger wird die Beurteilung der auftretenden Erscheinungen dadurch, daß Atropin diese verschiedenen Apparate in antagonistischer Richtung beeinflußt. Nach Untersuchungen von Langley, Magnus u. a. werden nach kleinen Atropingaben die Auerbachschen Darmplexus erregt (Darmbewegung), die Vagusendigungen aber gelähmt (Darmruhe). Dementsprechend scheint beim Menschen das Atropin einerseits die Peristaltik fördern, anderseits spastische Zusammenschnürungen des Darmes lösen zu können, wie man auch bei Tieren beobachtet hat, daß die Wirkung von Giften, die auf nervösem Wege heftige Darmkrämpfe herbeiführen (Nikotin, Pilocarpin, Muscarin), durch Atropin aufgehoben wird (Fig. 12). Auch andere Organe mit *glatter Muskulatur*, z. B. *Uterus* und *Blase*, erschlaffen nach großen Atropingaben, wenn sie sich in krankhafter Kontraktion befinden.

Drüsen, deren Arbeit von sekretorischen Nerven reguliert wird, schränken unter Atropineinfluß ihre Tätigkeit ein oder versagen ganz, weil die genannten Nerven gelähmt werden. Am empfindlichsten, beim Menschen schon auf $^1/_2$ mg, reagieren die der Haut und der Mundhöhle. Die *Schweißabsonderung* hört auf, obwohl die Hautgefäße erweitert sind, in *Mund, Rachen* und *Kehlkopf* entsteht ein Gefühl von Trockenheit, weil die Sekretion sowohl der großen Speichel-

drüsen wie der kleinen Drüsen der Schleimhaut unterdrückt wird; elektrische Reizung der Chorda tympani ruft keine Absonderung mehr hervor, während auf Reizung des Drüsengewebes Sekretion erfolgt, ein Beweis, daß nur der nervöse Apparat gelähmt ist. Auch die *Nasenhöhle* wird trocken, und die *Bronchialsekretion* nimmt stark ab. Das Pankreas wird nur wenig beeinflußt, da der wichtigste Teil der Sekretion dieser Drüse durch das Hormon Sekretin ausgelöst wird, das nicht durch Vermittlung von Nerven, sondern direkt auf die Drüsenzellen wirkt. Ganz deutlich wird die *Magensaftabsonderung* eingeschränkt, wenn vorher Hypersekretion vorhanden war. Bei

Fig. 12. Kaninchendarm in Ringerlösung. Auf Pilocarpin starke Erregung, welche durch Atropin prompt beseitigt wird (Kreß unter Magnus).

stillenden Frauen kann nach größeren Atropindosen die *Milchabsonderung* aufhören: in der Regel scheint sie jedoch nur etwas eingeschränkt zu werden, während die Milch gleichzeitig konzentrierter wird, was darauf hindeutet, daß es hauptsächlich die Wasserausscheidung ist, die beeinflußt wird. Die *Urinsekretion* verhält sich verschieden; bisweilen nimmt die Urinmenge ab, obgleich sekretorische Nerven in der Niere, soviel bekannt, nicht vorhanden sind.

Auf das **Zentralnervensystem** wirkt Atropin, wie gesagt, erst erregend, dann lähmend. Beim Menschen trifft die Wirkung vorzugsweise das Großhirn und zeigt sich nach Dosen von 5—10 mg zunächst als psychische Exaltation. Es entwickelt sich ein Zustand von Munterkeit mit lebhafter Ideenflucht, Redseligkeit und Bewegungsdrang, Gesichts- und Gehörshalluzinationen sowie Delirien, die teils fried-

licher und heiterer Natur sein können, teils in Gewalttätigkeit und Raserei ausarten. Nach kürzerer oder längerer Zeit nehmen diese Erregungssymptome ab und machen einer Mattigkeit und Neigung zu Schlaf Platz. Nach sehr großen Dosen kommt es schließlich zu Koma, die Temperatur sinkt, der Puls wird klein, unregelmäßig, äußerst frequent, und der Tod tritt unter asphyktischen Symptomen ein. Verschiedene Solanaceen werden in allen fünf Weltteilen — in Europa nur in einigen Teilen von Rußland und bei den Litauern in Ostpreußen — als Rauschgifte gebraucht (Föhner).

Hyoscyamin. Das Verhältnis zwischen diesem Alkaloid und dem isomeren Atropin ist von großem Interesse. Daß niedere pflanzliche Organismen Substanzen gegenüber, die optisch verschieden sind (s. S. 108), verschieden reagieren können, ist seit den berühmten Untersuchungen Pasteurs bekannt. Pasteur beobachtete nämlich, daß eine inaktive Weinsäurelösung, worin der Schimmelpilz Penicillium glaucum wuchs, allmählich optisch aktiv und linksdrehend wurde. Die Mikroorganismen hatten also von der „racemischen" Weinsäure, die aus gleichen Teilen rechts- und linksdrehender Säure bestehend gedacht wird, erstere als Nahrungsmittel verbraucht, aber nicht vermocht, die andere zu benutzen. Auch die Zellen höherer Tiere können zwischen optischen Antipoden unterscheiden; so haben die verschiedenen Weinsäuren verschiedene Giftigkeit, und das künstlich dargestellte rechtsdrehende Adrenalin wirkt schwach im Vergleich mit der linksdrehenden Substanz der Nebennieren. Was die Zuckerarten und das Eiweiß (d. h. die optisch aktiven Aminosäuren) anlangt, so beobachtet man häufig, daß der eine Antipode viel leichter im Organismus verbraucht wird als der andere. Über Atropin und Hyoscyamin sind erst kürzlich (Cushny) vollständige vergleichende Untersuchungen mit den absolut reinen Substanzen ausgeführt worden und haben ergeben, daß die natürliche Base, l-Hyoscyamin, auf Iris, Herz und Drüsen beinahe doppelt so stark wie Atropin und etwa 30mal stärker als d-Hyoscyamin wirkt. Die Wahrscheinlichkeit spricht dafür, daß Atropin gleich andern racemischen Verbindungen nur in fester Form existiert, in Wasser gelöst dagegen in die beiden optischen Antipoden geteilt ist und beinahe nur durch seinen Gehalt an l-Hyoscyamin auf die genannten peripheren Organe wirkt, während das d-Hyoscyamin kaum eine Rolle spielt. Wenn wir in der Augenpraxis eine Atropinlösung brauchen, ist es also nur die eine Hälfte, die wirkt. Auf das Zentralnervensystem der Säugetiere scheinen alle drei Alkaloide gleichartig zu wirken, dagegen erzeugt das d-Hyoscyamin bei Fröschen eine weit größere Steigerung der Reflexerregbarkeit als die linksdrehende Base.

Skopolamin oder **Hyoscin,** das giftigste der hier behandelten Alkaloide, besitzt einige der peripheren Wirkungen des Atropins und läßt andere vermissen. Es erweitert die Pupille und lähmt die Akkommodation, sogar rascher und stärker wie Atropin, wenn die Wirkung auch nicht von so langer Dauer ist, und beschränkt die Drüsensekretion, scheint aber beim Menschen keinen Einfluß auf die Hemmungsapparate des Herzens zu besitzen; ja es verlangsamt sogar häufig den Puls. Sehr abweichend von der des Atropins ist ferner die Wirkung auf das Großhirn; schon $^1/_2$ mg Skopolamin erzeugt ohne oder nach nur angedeutetem Exaltationsstadium Erschlaffung der Muskulatur, Ruhebedürfnis und ein Gefühl von Mattigkeit mit nachfolgendem Schlaf. Auch das Skopolamin kommt als rechts- und linksdrehende Verbindung vor; davon wirkt die erste viel stärker auf periphere Nerven, während dem Zentralnervensystem gegenüber kein Unterschied besteht (Cushny).

Das synthetisch dargestellte **Homatropin** wirkt analog dem Atropin, aber schwächer und flüchtiger. Die Pupillenerweiterung schwindet im Laufe eines Tages, und die Akkommodationslähmung währt nur wenige Stunden. Der Gebrauch von Homatropin zu diagnostischen Zwecken ist daher sehr empfehlenswert.

Akute **Atropinvergiftung** kommt nicht selten infolge Verwechslung von „Augentropfen" mit Medikamenten, die zu innerlichem Gebrauch bestimmt sind, vor, akute Hyoscyaminvergiftung am häufigsten bei Kindern, die die kirschenähnlichen Früchte der Belladonnapflanze (Tollkirschen) genießen. Das Vergiftungsbild ist in beiden Fällen dasselbe und sehr charakteristisch. Nur entwickeln sich die Symptome nach Genuß der erwähnten Beeren und nach Belladonnaextrakt langsamer und oft unter Erbrechen. Dies bleibt nach Genuß von Atropinlösung aus, und die resorptiven Wirkungen zeigen sich nach wenigen Minuten. Alle die oben beschriebenen Symptome treten gleichzeitig auf und geben dem Zustande ein sehr alarmierendes Gepräge. Der Patient ist unruhig, spricht unzusammenhängend, hat Delirien und Halluzinationen und leidet an allerhand Sehstörungen (undeutliches Sehen, Diplopie, Mikropie, Chromopie). Der Puls wird äußerst frequent, z. B. 140—160, die Haut brennend heiß und rot wie beim Scharlach, die Stimme rauh und heiser bis zur Aphonie (infolge der Trockenheit der Stimmbänder), Mund und Rachen trocknen aus, aber das Flüssigkeitsbedürfnis kann infolge der Schluckbeschwerden nicht befriedigt werden. Allmählich tritt Ruhe ein, Schläfrigkeit und schließlich Narkose unter anhaltender Rötung des Gesichts, später Cyanose, Puls- und Atmungsunregelmäßigkeiten, ab und zu leichte Krämpfe. Bisweilen sieht man einen intermittierenden Verlauf: das

Bewußtsein kehrt teilweise zurück, der Patient antwortet wieder auf Anreden, ist aber immer noch unklar und verfällt nach einigen Stunden wieder in einen soporösen Zustand. Trotz der ernsten Symptome ist die Prognose meist gut, aber die Heilung erfordert mehrere Tage und die Pupillenerweiterung mit ihren Folgen kann sich sogar wochenlang halten. Von den von Falck gesammelten 111 Fällen endeten nur etwa 12 % mit dem Tode. Die geringste letale Dosis war 0,1 g Atropinsulfat. Leichtere Vergiftungen sieht man bei allzu reichlicher Atropinanwendung bei Augenkrankheiten.

Therapeutische Anwendung. Atropin ist das **wichtigste Mittel der Augenärzte,** vor allem bei *Erkrankungen der Iris.* Es wird sowohl bei der voll entwickelten Iritis als bei *Entzündungen und Läsionen der Hornhaut* benutzt. Seine antiphlogistische Wirkung beruht darauf, daß es Iris und Ciliarmuskel, die sich sonst in beständiger Bewegung befinden, ruhigstellt; es wirkt auch schwach lokalanästhesierend. Bei Iritis hat die Atropinbehandlung ferner den Zweck, die Bildung von *Synechien* zu verhindern oder die bereits gebildeten zu zerreißen; in letzterer Absicht wird es zuweilen abwechselnd mit dem pupillenverengernden Physostigmin gebraucht — eine Art Irisgymnastik. Bei Krankheiten der Hornhaut ist Atropin besonders nützlich bei oberflächlichen Prozessen, die mit stärkeren Reizerscheinungen verbunden sind. Bei tiefgehenden mit Perforation drohenden Ulzerationen kann Atropineinträufelung von Nekrose des Geschwürsgrundes gefolgt sein; ist die Perforation unvermeidlich oder hat sie bereits stattgefunden, so kann es bei energischer Atropinanwendung gelingen, einen Prolaps der Iris zu verhindern oder es dahin zu bringen, daß die noch nicht fest verlötete Iris sich zurückzieht. Regelmäßige, längere Zeit fortgesetzte Atropinbehandlung (Atropinkur) wird empfohlen bei *stark progressiver Myopie* bei jugendlichen Individuen und soll eine Zeitlang die rasche Weiterentwicklung der Myopie aufhalten können. Die Akkommodationslähmung ist für diese Augen, deren Fernpunkt dem Auge sehr nahe liegt, weit weniger störend als für normale oder hypermetropische Augen. Bei hohem intraokularem Druck, speziell bei *Glaukom,* ist Atropin *streng kontraindiziert.* Ein einziger Tropfen kann in solchen Fällen einen glaukomatösen Anfall auslösen.

Zu *diagnostischen Zwecken* wird das Atropin gebraucht, wenn eine sehr enge Pupille oder Trübungen im Innern des Auges die Beleuchtung des Augenhintergrundes verhindern, und um, z. B. bei beginnender seniler Katarakt, die peripheren, normalerweise hinter der Iris verborgenen Randpartien der Linse sichtbar zu machen. Auch die Lähmung des Musculus ciliaris ist verwertbar, wenn man z. B. bei

Refraktionsbestimmungen jede Akkommodation ausschließen will. Handelt es sich nur um die Erweiterung der Pupille, so sind äußerst schwache Lösungen genügend, während vollständige Akkommodationslähmung stärkere Lösungen erfordert. Zur diagnostischen Pupillenerweiterung wird auch *Homatropin* verwendet, dessen Wirkung nach wenigen Minuten eintritt und nur wenige Stunden dauert.

Der mächtige Einfluß des Atropins auf die *Hemmungsapparate des Herzens* ist bei *Muscarinvergiftung* sehr wertvoll (vgl. Kap. 11) und kann bei *Herzkrankheiten* dazu benutzt werden, zu entscheiden, ob Hemmung oder Erkrankung des Herzmuskels die Ursache einer Bradykardie ist.

Gegen Krämpfe in glatten Muskeln wird Atropin bei einer Reihe von Krankheiten angewandt.

Nervöses Asthma reagiert sehr verschieden. In einigen Fällen werden die Anfälle durch Atropin oder Fol. Stramonii (Asthmazigaretten) gelindert, vermutlich weil die Vaguslähmung den Bronchialkrampf löst, in anderen Fällen sieht man keine günstige Wirkung.

Die Erfahrung hat gelehrt, daß *hartnäckige Obstipation*, die andern Mitteln widersteht, nicht selten durch Atropin oder Belladonnaextrakt behoben werden kann, namentlich wenn die Obstipation ihren Grund in einer spastischen Kontraktion des Darmrohres (Bleivergiftung) hat oder durch harte Fäkalmassen verursacht ist, die durch mechanische Reizung passagehindernde Einschnürungen hervorrufen. Atropin wirkt in diesen Fällen analog dem Morphin, das in der Regel zunächst zu versuchen ist. Man nimmt an, daß es auch peristaltische Bewegungen auslöst, und wendet es daher als Abführmittel bei Darmatonie an. In letzter Zeit ist Atropin nachdrücklich gegen *Ileus* empfohlen worden; die Behandlung ist, wenn sehr große Dosen zur Verwendung kommen, oft erfolgreich bei Fäkalstase, reflektorischer Striktur und Darmatonie, bei Volvulus und Inkarzeration selbstversändlich unnütz. Gegen *Ruhr* bewährt sich eine systematische Atropinbehandlung ($^1/_2$ mg subkutan 3—6mal tägl.). Sie beseitigt die infolge der toxischen Vaguserregung ausgelösten Schmerzen und Spasmen. Auch bei *Pylorusspasmus* bei Kindern soll Atropin oft nützlich sein. Bei schmerzhaften Leiden am *Anus* wird Atropin oder Belladonnaextrakt in Form von Suppositorien gebraucht, um Krämpfe des Sphinkters zu lösen. Bei *Enuresis nocturna* kann — vermutlich in den Fällen, wo eine abnorme Irritabilität der Blase vorliegt — die Wirkung ganz eklatant sein.

Die *Drüsenwirkungen* des Atropins werden am häufigsten gegen die erschöpfenden *Nachtschweiße* der *Phthisiker* benutzt. Die Wirkung auf andere Drüsen ist weniger sicher, doch kann der starke Schnupfen

und Stirnkopfschmerz (Sekretion in die Sinus frontales), der bei *Idiosynkrasie gegen Jodkalium* dessen Gebrauch beinahe unmöglich macht, oft durch Atropin unterdrückt werden. Dagegen läßt sich die *merkurielle Salivation* nur unvollkommen beseitigen. Bei *Ulcus ventriculi* wird Atropin empfohlen, um der schädlichen *Hyperacidität* entgegenzuwirken.

Hyoscyamuspräparate haben lange Anwendung bei *Bronchitiden* gefunden. Sie schränken die Sekretion ein und sollen außerdem hustenstillende Wirkung haben. Auch die starke Bronchialsekretion nach Einatmung giftiger Gasarten hat man durch Atropin einzuschränken versucht.

Die oben erwähnten Indikationen lassen sich ohne weiteres aus den experimentell gefundenen Wirkungen des Atropins ableiten. Atropin und Belladonnaextrakt haben außerdem rein empirisch Anwendung gefunden bei einer Fülle der verschiedensten Krankheiten, in denen sie Nutzen bringen können, ohne daß sich die Indikationen bestimmt formulieren lassen, so bei *Epilepsie* — es werden Beispiele von langem Ausbleiben der Anfälle angeführt —, bei *Chorea*, bei *Keuchhusten*, bei *Neuralgien* und *Kardialgie*, bei *Urticaria chronica* und sogar bei Lungenblutungen.

Skopolamin wirkt beruhigend und einschläfernd. Es wird angewandt bei *Geisteskrankheiten*, die mit motorischer Unruhe und Schlaflosigkeit verbunden sind, und übertrifft an Wirksamkeit die meisten, vielleicht alle anderen Beruhigungsmittel, zeigt aber oft unangenehme Nebenwirkungen in Form von lästiger Trockenheit im Halse, Übelkeit und Anorexie. Längere Zeit (d. h. mehrere Wochen) fortgesetzte ununterbrochene Anwendung ist zu vermeiden, da sie leicht zu einer chronischen Vergiftung führt, die sich in Schwäche, Abmagerung, Appetitverlust und kleinem Puls äußert („Hyoscinkachexie"). Als Linderungsmittel ist Skopolamin oft wirksam bei verschiedenen Arten von *Tremor* und verdient speziell bei *Paralysis agitans* versucht zu werden. Auch bei der *multiplen Cerebrospinalsklerose* kann der Tremor vermindert werden. Die Skopolaminwirkung wird in sehr eigenartiger Weise verstärkt durch gleichzeitige Gaben eines anderen Narkotikums, wie Morphin, aber auch Veronal. Die isolierte Lähmung sensorischer, besonders aber schmerzperzipierender Großhirnfunktionen ist dabei eine so gründliche, daß selbst Entbindungen eindruckslos für die Mütter vor sich gehen. Es handelt sich bei diesem „Skopolamin-Morphin-Dämmerschlaf" also um eine spezifische Narkose eines kleinen Gehirngebietes unter Schonung des gesamten Restes des zentralen Nervensystems. Darin liegt die Bedeutung der Methode, über deren wichtige technische Einzelheiten

man sich aber genau orientieren muß. In neuester Zeit wird das Morphin von vielen durch Pantopon oder Narkophin ersetzt, die die Atmung weniger angreifen. Die Methode wird auch in Kombination mit Chloroform und Äther angewandt; von diesen letzteren sind nur geringe Mengen erforderlich, wenn der Patient schon im Halbschlaf nach Injektion der Alkaloide liegt (s. auch S. 19, Mischnarkosen).

Behandlung der Vergiftung. Man greift zunächst zum Magenschlauch oder, falls ein solcher nicht zur Hand ist, zu Brechmitteln und Laxantien, wenn die Vergiftung durch Pflanzenteile oder Extrakte, die fortfahren, im Darm die Alkaloide abzugeben, verursacht ist. Von chemischen Antidoten ist Tannin, bzw., starker schwarzer Kaffee das beste. Gegen das schon resorbierte Gift wendet man Injektionen von Morphin und Pilocarpin — letzteres mit Vorsicht — an. Die zurückbleibende langanhaltende Pupillenerweiterung kann lokal mit Physostigmin behandelt werden. Symptomatisch kommen kalte Umschläge auf den Kopf und in Fällen von Kollaps die gewöhnlichen Exzitantien zur Anwendung.

Präparate und Dosen.

Folia Belladonnae von Atropa Belladonna, Süd- und Mitteleuropa. Ovallanzettförmige, dünne Blätter, kenntlich an kleinen weißen Punkten, Zellen, die mit Oxalattrümmern gefüllt sind. Dos. max. **0,2**.

Extractum Belladonnae. *Innerl.* als Laxans in Pillen zusammen mit andern Abführmitteln 0,02—0,03—**0,05**. In Suppositorien bei Analleiden.

Folia Hyoscyami von Hyoscyamus niger, schwarzes Bilsenkraut, eine über die ganze Erde mit Ausnahme der kältesten und heißesten Gegenden verbreitete Pflanze. Die getrockneten Blätter sind kenntlich an den breiten, fast weißen Mittelnerven. Dos. max. **0,4**.

Extractum Hyoscyami. *Innerl.* 0,05—**0,15** bei Bronchitis, sekretionsbeschränkend und hustenstillend.

Folia Stramonii, Stechapfelblätter; sehr variable, meist trianguläre, gezähnte Blätter von Datura Stramonium, einer in der Gegend des Kaspischen Meeres und des Aralsees heimischen Pflanze. Dos. max. **0,2**. Verwendet gegen nervöses Asthma als Räucherpulver und Zigaretten, die oft gleichzeitig Belladonna- und Hyoscyamusblätter sowie Salpeter enthalten. Hauptbestandteil der meisten „Asthmapulver".

Atropinum sulfuricum, Atropinsulfat $(C_{17}H_{23}O_3N)_2H_2SO_4$, weißes Pulver, aus kleinen, leicht in Wasser löslichen Nadeln bestehend. *Innerl.* und *subkutan* 0,0005—**0,001**. Bei Augenkrankheiten gewöhnlich 1proz. Lösung; zu diagnostischer Pupillenerweiterung das kleinstmögliche Quantum, z. B. 1 Tropfen einer $^1/_{10}$proz. Lösung; zur Akkommodationslähmung und Lösung von Synechien 2proz. Lösung. Im Auge dürfen nur einigermaßen frische Lösungen verwendet werden. Alte Lösungen sind häufig trübe durch Pilze und Algen; sie reagieren sauer und reizen folglich das Auge. Statt der Lösungen kann man auch *Atropinvaselin* verwenden (Atropin sulfuric. 0,02—0,05, Vaselin, 5,00), eine Menge von der Größe eines kleinen Hanfkorns wird auf einmal appliziert. Bei Morphinvergiftung subkutan erst 0,001, später, wenn nötig, mehr; bei Ileus

werden große Dosen empfohlen, z. B. zunächst 0,003 subkutan, später mehrmals 2—4 Tropfen einer 1proz. Lösung aller 2—4 Stunden. Bei vorausgegangener Opiumbehandlung werden 0,005 injiziert. Maximaldosis für Kinder: 2 Jahre: 0,00004, 4 Jahre: 0,0001, 7 Jahre: 0,0002.

Scopolaminum hydrobromicum, *Hyoscinum hydrobromicum,* Skopolamin- oder Hyoscinhydrobromid, $C_{17}H_{21}O_4N \cdot HBr + 3\,H_2O$. Farblose, rhombische, leicht lösliche Kristalle. Für das Auge 0,1—0,2proz. Lösung. *Subkutan* als Beruhigungsmittel 0,00025—**0,001**. *Innerl.* in gleichen Dosen.

Skopolamin Morphin-Narkose. Wurde zunächst als selbständige Narkosemethode mit sehr großen Dosen versucht, z. B. $1^1/_2$ Stunden vor der Operation 0,0008—0,0012 Skop. + 0,02 Morph., und wenn die Narkose noch ungenügend war, $^1/_4$ Stunde vor der Operation noch 0,0002—0,0004 Skop. + 0,005—0,01 Morph. Die Methode ließ jedoch oft im Stich. Jetzt verwendet man kleinere Dosen zur Vorbereitung für die Inhalationsnarkose (s. S. 19).

Die Lösungen sind nicht haltbar, auch in sterilen Ampullen nicht, lassen sich aber durch Zusatz von 10% Mannit, der die Verseifung des Alkaloides verhindert, konservieren (Straub).

Dämmerschlaf bei Geburten: Subkutan 0,02—0,04 Pantopon oder entsprechende Dosen von Narkophin + 0,0004—0,0006 Skopolamin. Seit kurzem wird empfohlen, die Dosen zu verteilen, so daß man z. B. aller $1^1/_2$ Stunden injiziert und in 6 Injektionen insgesamt 0,06 Narkophin + 0,0015 Skopolamin gibt. Primäre Wehenschwäche bildet eine Kontraindikation.

Homatropinum hydrobromicum, Homatropinhydrobromid, $C_{16}H_{21}O_3N \cdot HBr$. Farblose, leicht lösliche Kristalle. Dos. max. **0,001**. *Äußerl.* 1proz. Lösung zur diagnostischen Pupillenerweiterung.

Euphthalminum hydrochloricum, Oxytoluyl-n-methylvinyl-diacetonalkaminhydrochlorid. *Äußerl.* in 2—3proz. Lösung wie Homatropin. Die Akkommodation wird nur wenig beeinflußt.

Methylatropinium bromatum, Atropinium methylobromatum, $C_{16}H_{20}O_3N(CH_3)_2$ HBr. Weiße, leicht lösliche Blätter. *Äußerl.* in 1proz. Lösung wie das vorhergehende. *Innerl.* 0,001—0,003.

Eumydrinum, Atropinium methylonitricum, $C_{16}H_{20}O_3N(CH_3)_2 \cdot NO_3$. *Innerl.* 0,002—0,005 gegen Nachtschweiß.

10. Agaricin.

Der früher offizinelle, auf Lärchenbäumen wachsende Röhrenpilz Polyporus officinalis enthält ein stark abführendes Harz, das den früheren Gebrauch des Pilzes als Drastikum bedingte, sowie eine der Apfelsäurereihe angehörige Säure, die Agaricussäure (Agaricinsäure), die unter dem Namen *Agaricin* jetzt als schweißminderndes Mittel angewandt wird.

Wirkungen. Agricussäure hat nach Hofmeisters Untersuchungen sowohl lokale wie resorptive Wirkungen. Sie wirkt reizend auf Wundflächen und Schleimhäute. Bei innerlicher Anwendung gibt sich nach großen Dosen die lokale Wirkung in Erbrechen und Durchfällen zu erkennen. Nach intravenöser Injektion sieht man zuerst

Symptome von Reizung, dann von Lähmung der lebenswichtigen Zentren im verlängerten Mark, und der Tod erfolgt schließlich durch Respirationsparalyse.

Innerlich werden, da die Resorption äußerst langsam vor sich geht, von Säugetieren sehr große Dosen, z. B. $^1/_2$—1 g der reinen Säure, ohne anderen Schaden ertragen als den, der sich aus der Reizung der Schleimhäute ergibt. Die einzige, schon bei kleinen Dosen hervortretende resorptive Wirkung ist, daß die *Schweißsekretion vollständig aufgehoben wird.* Von dieser Wirkung weiß man nur, daß sie peripherer Natur sein muß, denn sie tritt auch ein nach Durchschneidung der zu den Drüsen verlaufenden Nerven. Vom Atropin unterscheidet sich die Agaricussäure dadurch, daß sie nur Einfluß auf die Schweißdrüsen, nicht auf Speichel- und Tränendrüsen hat; sie erweitert auch die Pupille nicht, ebensowenig wie die Hemmungsnerven des Herzens gelähmt werden. Auch bei niederen Tieren, z. B. Fröschen, hat Agaricussäure denselben Einfluß auf die Hautsekretion; die nasse, schleimige Haut wird erst klebrig, dann vollständig trocken und ist ganz glatt anzufühlen, weil die zahlreichen größeren Schleimdrüsen, die der Haut in normalem Zustande eine höckerige Oberfläche verleihen, einschrumpfen.

Anwendung. Das offizinelle Agaricin wird als Antihidrotikum bei *profusen Schweißen bei Phthisis und andern Krankheiten*, angewandt. Die Wirkung, die bei der langsamen Resorption erst nach 5—6 Stunden eintritt, ist einigermaßen sicher und unterscheidet sich von der des Atropins vorteilhaft dadurch, daß die unangenehme Trockenheit im Hals, die schweißunterdrückende Atropindosen oft verursachen, ausbleibt. Doch tritt nach einiger Zeit der Anwendung Gewöhnung ein; man muß daher mit anderen Mitteln, z. B. Atropin und Kampfersäure, abwechseln.

Präparat.

Agaricinum, Agaricin, weißes, fast geschmack- und geruchloses Pulver, fast unlöslich in kaltem, schwer löslich in warmem Wasser. *Innerl.* 0,01—**0,1** in Pulver- oder Pillenform 5—6 Stunden vor der beabsichtigten Wirkung. Wenn diese Dosen Diarrhöe hervorrufen, fügt man etwas Opium hinzu.

11. Muscarin und Pilocarpin.

Muscarin.

Der wichtigste Bestandteil des giftigen Fliegenpilzes Agaricus muscarius (Amanita muscaria) ist das von Schmiedeberg entdeckte Alkaloid *Muscarin*, dessen Wirkungen sich, nachdem die des Atropins bereits beschrieben sind, in wenigen Worten schildern lassen. Es wirkt

nämlich auf die parasympathischen Nerven in *diametralem Gegensatz zum Atropin* und ist sein direkter Antagonist, indem es erregend auf die Organe wirkt, die das Atropin lähmt.

Muscarin verlangsamt die *Herzaktion* und bewirkt in hinreichender Dosis diastolischen Stillstand durch Erregung der Hemmungsapparate des Herzens oder nach Straub durch Wirkung auf die Muskulatur, verursacht *Salivation und Tränenfluß, vermehrte Sekretion von Galle und Pankreassaft, Steigerung der Schweiß- und Schleimabsonderung* durch Einwirkung auf die Sekretionsnerven, *Pupillenkontraktion* sowie *Akkommodationskrampf* und endlich heftige *Kontraktionen* von Seiten des Magens und Darmes (vgl. Fig. 12, S. 114).

Der Einfluß auf das Herz ist die charakteristischste von allen diesen Wirkungen, kann jedoch in seiner ganzen Entwicklung nur bei niederen Tieren (Fröschen) verfolgt werden, die imstande sind, eine Zeitlang das Aufhören des Kreislaufes zu überleben. Bei diesen sieht man die Kontraktionen immer seltener und unvollständiger werden, und schließlich bleibt das Herz in Diastole stehen, während das Tier äußerlich ganz normal anzusehen ist, sich noch bewegt und imstande ist, kräftige Sprünge auszuführen. Der Herzmuskel ist dabei nicht gelähmt; denn mechanische oder elektrische Reizung des Muskels selbst löst während des Muscarinstillstandes Kontraktionen aus; wird in diesem Zustand Atropin auf das Organ gebracht, so schlägt das Herz nach kurzer Zeit wie vorher. Auf ein vorher atropinisiertes Herz hat Muscarin in praxi keinen Einfluß. Atropin ist daher das rationelle Antidot bei Muscarinvergiftung, aber nicht umgekehrt.

Besonders der in nördlichen Ländern wachsende Fliegenpilz enthält außerdem ein anderes unbekanntes Gift, das einigermaßen ähnlich wie Atropin wirkt und psychische Exaltation mit Gefühl körperlicher Stärke und dem Drang, sie zu zeigen, hervorruft. Der Fliegenpilz war daher von ostsibirischen Volksstämmen, bevor sie den Branntwein kennen lernten, als Berauschungsmittel hoch geschätzt. An der giftigen Wirkung des Pilzes auf Fliegen ist nicht das Muscarin, sondern eine unbekannte flüchtige Substanz, die beim Trocknen verschwindet, schuld.

Bei *Fliegenpilzvergiftung* scheinen die an Atropinvergiftung erinnernden Symptome oft vorzuherrschen; keinesfalls ist sie eine reine Muscarinvergiftung. Nach größeren Mengen sieht man auch heftige Krämpfe, später Koma und Tod. Die Behandlung besteht hauptsächlich in Entleerung des Magens und Darmes durch Brechmittel, Magenspülung und Ol. Ricini. Sollten die Symptome dagegen vorwiegend die Muscarinwirkung zeigen, so ist subkutane Atropininjektion indiziert.

Eine Bedeutung als Arzneimittel wird Muscarin wohl nie erhalten, da die Wirkungen, die man etwa benutzen könnte, nämlich die

sekretionssteigernden, erst bei gefährlichen Dosen eintreten, aber es hat ein hohes theoretisches Interesse, da seine Wirkungen zum Teil bei mehreren der Alkaloide, die in den folgenden Kapiteln besprochen werden sollen, wiederkehren.

Muscarin ist eine Trimethylammoniumbase. Es steht dem giftigen, ungefähr wie Muscarin wirkenden *Neurin:* $(CH_3)_3 \equiv N <_{OH}^{CH = CH_2}$, das eins der vielen Gifte ist, die bei der Fäulnis des Fleisches entstehen, sehr nahe. Es entsteht wahrscheinlich aus dem im Pflanzen- und Tierreich sehr verbreiteten *Cholin*, $(CH_3)_3 \equiv N <_{OH}^{CH_2-CH_2OH}$, bei dem die Muscarinwirkungen schon angedeutet sind. Viele Untersuchungen sprechen dafür, daß Cholin oder einer seiner überaus wirksamen Ester — Acetylcholin ruft bereits in einer Verdünnung von 1 : mehreren Milliarden Gefäßerweiterung und Stillstand des isolierten Froschherzens hervor (Reid Hunt, Fühner) — gegenüber dem parasympathischen System als Hormon fungiert, geradeso wie Adrenalin gegenüber dem sympathischen. Es ist u. a. wahrscheinlich gemacht, daß Cholin der physiologische Erreger des Auerbachschen Darmplexus ist (Magnus, Le Heux).

Pilocarpin.

Wirkungen. Injiziert man einem Menschen subkutan 0,01—0,02 salzsaures Pilocarpin, so folgt rasch danach ein Wärmegefühl im Kopf, die Karotiden klopfen, und das Gesicht nimmt eine lebhaft rote Farbe an; aus allen Speicheldrüsen, großen wie kleinen, beginnt nach wenigen Minuten in rasch steigender Menge bis zu profuser *Salivation* das Sekret zu strömen. Während der 2—3stündigen Dauer der Wirkung werden etwa $^3/_4$ Liter Speichel abgesondert. Ein paar Minuten, nachdem die Speichelsekretion in Gang gekommen ist, fangen die ersten Schweißperlen an, sich an der Haargrenze zu zeigen, und bald darauf ist der ganze Körper in Schweiß gebadet. Die so sezernierte Menge wird auf $^1/_2$ l oder mehr geschätzt. Gleichzeitig mit der Flüssigkeitsmenge steigt auch der prozentuale Gehalt an festen Bestandteilen. Die *Schweißsekretion* beginnt also nach der Salivation und hört auch zuerst auf, gewöhnlich nach 1—2 Stunden. Selten ist die Reihenfolge umgekehrt, und noch seltener sieht man bloß Salivation oder bloß Schweißausbruch.

Auch die Absonderung von seiten der *Tränendrüsen*, der *Nasen-* und *Bronchialschleimhaut*, des Magens, Darmes und Pankreas nimmt zu, aber weniger konstant. Es ist wahrscheinlich, daß zugleich die *Sekretion der Nieren* anfangs steigt, aber kurz darauf sinkt die Diurese infolge des auf andern Wegen erfolgenden großen Flüssigkeitsverlustes, und das schließliche Resultat ist eine Herabsetzung der Urinmenge.

Zugleich mit Beginn der lebhaften Sekretionen nimmt die *Pulsfrequenz* etwas zu, und die *Temperatur* steigt um $^1/_2$—1°, fällt aber zur Norm oder noch tiefer, sobald das Schwitzen im Gang ist.

Ins *Auge* gebracht, bewirkt das Pilocarpin gleich dem Muscarin durch Reizung des Nervus oculomotorius eine mehrere Stunden anhaltende Pupillenverengerung sowie Akkommodationskrampf: Atropin hebt die Wirkung auf. Der intraokuläre Druck wird erst erhöht, dann herabgesetzt.

Pilocarpin ähnelt also dem Muscarin sehr, kam aber im Gegensatz zu diesem als Arzneimittel in Gebrauch, weil die erwähnten und therapeutisch verwertbaren Drüsenwirkungen schon bei Mengen, die keine Gefahr mit sich führen, eintreten. Erst bei größeren Dosen zeigt es sich, daß Pilocarpin auch die meisten anderen Wirkungen, die das Muscarin so giftig machen, besitzt: Diarrhöe, Lähmung des Zentralnervensystems usw. Unter Umständen können bei geschwächten Individuen schon die therapeutischen Pilocarpindosen sehr ernste Nebenwirkungen, wie benommenes Sensorium, Sehstörungen, Herzschwäche und starke Bronchialsekretion haben.

Therapeutische Anwendung. Pilocarpin wird in Fällen angewandt, wo es angezeigt erscheint, den Organismus rasch von angesammelter Flüssigkeit zu befreien. Es wird namentlich bei gefahrdrohender *Wasserretention bei Nierenkrankheiten* gebraucht; bei *Urämie* kann die Wirkung außerordentlich günstig sein.

Bei *Herzkrankheiten* mit großen Ödemen und *Beriberi* kann es, wo Digitalis im Stich läßt, ebenfalls versucht werden, aber mit Vorsicht, da es nach Ansicht der meisten ein zweischneidiges Mittel ist, das die Entwicklung von Kollaps und Lungenödem befördern kann.

In der Otologie wird Pilocarpin, ursprünglich nach Politzers Vorschlag, bei *Erkrankungen des Labyrinthes* und zur Beförderung der Resorption von *Exsudaten in der Paukenhöhle*, von Augenärzten in gleicher Absicht gegen *Iritis*, *Chorioiditis* und *Netzhautablösung* angewandt. Exsudate von größeren serösen Häuten, z. B. der Pleura, werden nur wenig beeinflußt.

Eines Versuches wert, und gelegentlich von Erfolg ist der Gebrauch von leicht schweißtreibenden Dosen — bei Erwachsenen subkutan, bei Kindern per os — bei *Prurigo* und bei *Hautjucken* ohne nachweisbare Ursache oder ohne anatomische Veränderung der Haut. Da Pilocarpin bei Tieren Uteruskontraktionen erzeugt, ist es oft zur Einleitung von Partus praematurus und Abort, sowie als *wehenverstärkendes Mittel* versucht worden. Die Wirkung scheint weniger zuverlässig zu sein, berechtigt aber jedenfalls dazu, unter gewöhnlichen Umständen Pilocarpin als kontraindiziert bei Gravidität anzusehen. Als pupillenverengendes Mittel steht es hinter dem Physostigmin zurück.

Die nicht seltenen leichteren *Vergiftungssymptome* verschwinden ohne besondere Behandlung. In ernsteren Fällen wendet man Atropin

an (subkutan), das in genügenden Dosen die peripheren Wirkungen des Pilocarpins aufhebt.

Präparate und Dosen.

Pilocarpinum hydrochloricum, Pilocarpinhydrochlorid, $C_{11}H_{16}O_2N_2 \cdot HCl$. Weiße, hygroskopische, in feuchter Luft zerfließende Kristalle. Wird am besten in Form subkutaner Injektionen gegeben 0,01—**0,02**. Bei Kindern kleine Dosen *innerl.* Für 2 Jahre alte Kinder kann die Maximaldosis auf 0,001 veranschlagt werden. Man beginnt (bei Prurigo) mit Dosen von $^1/_2$ mg, z. B. Sol. Pilocarpin. hydrochlor. 0,01 : 10,0, 8—10 Tropfen einmal tägl., und steigt allmählich bis zu einer Tropfenzahl, die Schweiß hervorruft. *Äußerl.* zum Einträufeln ins Auge 1—2proz. Lösung.

Neu-Cesol ist eine synthetisch dargestellte, chemisch mit dem Alkaloid Arecolin (s. das Kapitel über Anthelminthika) verwandte Substanz, die erregend auf die Speichelsekretion wirkt, ohne die andern Wirkungen des Pilocarpins zu besitzen. Es wird als durstlinderndes Mittel bei Diabetes insipidus, nach Operationen und bei Krankheiten gebraucht, die eine Beschränkung der Flüssigkeitszufuhr erfordern, z. B. bei Nephritis mit Ödemen. *Innerl.* 0,05—0,10, 2—3mal tägl. *Subkutan* oder *intramuskulär* 0,025—0,05.

12. Physostigmin.

Die „Calabarbohnen", große, dunkelbraune, nierenförmige, längs des konvexen Randes gefurchte Samen von Physostigma venenosum, einer Papilionacee, die im tropischen Westafrika heimisch ist, enthalten das Alkaloid *Physostigmin* oft auch *Eserin* genannt.

Wirkungen. Auch das Physostigmin gehört zu den parasympathischen Giften. Es wirkt auf zahlreiche periphere Nerven in ähnlicher Weise wie Muscarin und Pilocarpin und außerdem auf das Zentralnervensystem.

Das **Zentralnervensystem** wird gelähmt und der Tod durch Atemstillstand herbeigeführt. Bei einzelnen Tierarten geht der Lähmung eine starke Exaltation voraus, die sich in Aufregung, Angst und Bewegungsdrang zu erkennen gibt.

Von den peripheren Organen, auf die das Physostigmin besonders wirkt, ist in erster Linie das **Auge** zu nennen. Tropft man eine Lösung des Alkaloids in den Konjunktivalsack, so beginnt nach 5—15 Minuten die Pupille sich zu verengern, schrumpft im Laufe einer halben Stunde auf Stecknadelkopfgröße zusammen, bleibt 12—14 Stunden eng und gewinnt erst nach mehreren Tagen ihre normale Größe und Beweglichkeit wieder. Kurz nach Eintritt der Miosis kontrahiert sich der Ciliarmuskel, erholt sich aber rascher als die Iris von der Vergiftung, so daß der eigentliche Akkommodationskrampf nur ein paar Stunden dauert. Der *intraokulare Druck* steigt erst etwas, sinkt aber dann

unter die Norm, wesentlich infolge der im Auge eintretenden Ischämie, wodurch die Absonderung von Kammerwasser eingeschränkt wird. Die Wirkung beruht auf einer Erregung oder Erregbarkeitssteigerung der Oculomotoriusendigungen, vgl. Fig. 11, S. 111. Die durch Physostigmin verengte Pupille wird durch Atropin erweitert. Bei Versuchen mit genau dosierten Lösungen kann man beobachten, wie bald der eine, bald der andere von den beiden Antagonisten das Übergewicht behält. Die leicht atropinisierte Iris, deren Oculomotoriusendigungen nicht vollständig gelähmt sind, reagiert noch auf Physostigmin. Verwendet man eine starke Atropinlösung, so erweitert sich die kontrahierte Pupille von neuem, und weitere Physostigmindosen sind jetzt ohne Einfluß.

Der ganze **Magen-Darmkanal** kontrahiert sich; es kommt zum Erbrechen und erst fäkulenten, dann wäserig-schleimigen Entleerungen. Während des Darmkrampfes wird das Blut aus den Mesenterialvenen und -arterien herausgepreßt, und da sich gleichzeitig auch in dem übrigen Gefäßsystem die kleinen muskulösen Arterien kontrahieren, wird das Stromgebiet des Blutes eingeengt, und der Druck steigt sehr hoch.

Wie Muscarin und Pilocarpin bewirkt auch Physostigmin vermehrte Sekretion von seiten mehrerer **Drüsen,** namentlich der Speicheldrüsen, die überhaupt von allen Drüsen am leichtesten auf verschiedene Gifte reagieren. Große Atropindosen hemmen die Sekretionswirkung des Physostigmins.

Noch auf viele andere Organe, sowohl solche mit glatten, wie solche mit quergestreiften Muskeln erstreckt sich die Wirkung des Physostigmins. Bei Warmblütern sieht man während der Vergiftung infolge Erregbarkeitssteigerung des Herzvagus langsamen Puls. Die *quergestreifte Muskulalur* wird in sehr komplizierter Weise beeinflußt, insofern, als sowohl erhöhte Erregbarkeit, fibrilläre Zuckungen, als auch Tonussteigerung auftritt. Von physiologischer Seite schenkt man namentlich der letztgenannten Wirkung viel Aufmerksamkeit und nimmt sie zugunsten der Anschauung in Anspruch, daß der „Parasympathikus“ als Erhalter und Förderer des Muskeltonus zu gelten habe, während dem Sympathikus die Hemmungsfunktion zugewiesen wird (E. Frank u. a.). Nimmt man die gewöhnlichen motorischen Nerven hinzu, so erhalten die quergestreiften Muskeln also eine dreifache motorische Innervation.

Therapeutische Anwendung. Physostigmin wird hauptsächlich in der Augentherapie beim beginnenden und entwickelten *Glaukom* angewandt, um den intraokulären Druck herabzusetzen, bei peripher gelegenen, perforierenden *Hornhautulzerationen*, um dem Vorfall der

Iris entgegenzuwirken, und bei schon erfolgtem peripherem *Irisprolaps*. Bei beginnender *Katarakt* kann das Sehvermögen etwas gebessert werden, wenn die verdunkelten Randpartien der Linse durch die Pupillenverengerung abgeblendet werden. Bei hinteren *Synechien* wird Physostigmin zuweilen abwechselnd mit Atropin gebraucht; die abwechselnde Zusammenziehung und Erweiterung der Pupille soll die Verwachsungen zwischen Iris und Linsenkapsel lockern. Wo schwache Atropinlösungen nur zu diagnostischen Zwecken angewendet worden sind, kann die langwierige Pupillenerweiterung und Akkommodationslähmung durch Physostigmin abgekürzt werden. Es wird auch gegen Akkommodationslähmung aus anderen Ursachen, z. B. nach Diphtheritis, verordnet.

Anfälle von *Tachykardie*, die, wie bekannt, so häufig jeder andern Behandlung trotzen, können nach R. Kaufmann nicht selten durch große Physostigmindosen (bis zu 3 mg tägl. innerlich) zum Aufhören gebracht werden, namentlich wenn man gleichzeitig Digitalis gebraucht — also durch Kombination von zwei auf die Herzhemmung wirkenden Mitteln.

Früher wurde Physostigmin gelegentlich als *Abführmittel* bei Darmatonie (chronischer Obstipation) gebraucht; heute werden subkutane Injektionen als wirksam gegen die nach Laparotomien auftretende Darmparalyse (*postoperativer Ileus*) empfohlen. Nach mehreren Beobachtern soll es die Zuckerausscheidung bei *Diabetes* herabsetzen.

Präparate.

Physostigminum (*Eserinum*) **salicylicum,** Physostigmin- oder Eserinsalicylat, $C_{15}H_{21}O_2N_3 \cdot C_7H_6O_3$. Farblose oder schwach gelbliche, nadelförmige Kristalle von bitterem Geschmack, löslich in 85 Teilen Wasser. Wässerige Lösungen nehmen im Laufe weniger Stunden eine rötliche bis braune Farbe an, ohne praktisch an Wirksamkeit zu verlieren; Zusatz von 2% Borsäure wirkt etwas konservierend. *Äußerl.* zum Eintropfen ins Auge $^1/_2$proz. Lösung, 2—4 Tropfen. *Subkutan* bei postoperativer Darmlähmung 0,0005 dreimal tägl. Dos. max. **0,001**.

Physostigminum sulfuricum, $(C_{15}H_{21}O_2N_3)_2H_2SO_4$. Anwendung wie das vorhergehende Präparat.

13. Nikotin und Lobelin.

Nikotin, $C_{10}H_{14}N_2$.

Das vegetative System (s. S. 109) unterscheidet sich von dem animalen auch darin, daß die Nerven nicht direkt zu ihrem Erfolgsorgan gehen, sondern auf ihrem Wege Ganglien passieren. Durch

ein oder mehrere Ganglien können Nervenfasern unverzweigt hindurchgehen (Fig. 13a), aber immer ist an einer und nur an dieser einzigen Stelle die periphere Bahn jeder Faser durch eine Ganglienzelle unterbrochen (Fig. 13b). Langley hat gezeigt, daß das flüssige Alkaloid der Tabakspflanze, das Nikotin, nach einer kurzen Erregung alle diese Umschaltungsstationen in dem ganzen vegetativen Nervensystem, dem sympathischen sowohl wie dem parasympathischen, lähmt. Die Symptome, die sich daraus ergeben, gleichen äußerlich sehr den beim Muscarin beschriebenen, und doch ist die Wirkung von ganz anderer Natur.

Nikotin erzeugt nur einen kurzen Herzstillstand, der von normalem oder schnellem Puls abgelöst wird. Die stimulierende Wirkung auf die *Hemmungsapparate des Herzens* ist nämlich sehr flüchtiger Natur und schlägt bald in vollständiger Lähmung um. Den Beweis dafür

Fig. 13. Verlauf einer vegetativen Nervenfaser, schematisch nach Langley. *b:* Angriffspunkt des Nikotins. Nach Nikotineinwirkung ist Reizung der präganglionären, zentralwärts vom Ganglion gelegenen Fasern (schwarz) erfolglos, Reizung der postganglionären Fasern (rot) aber wirksam, da nur die Zwischenstation *b* gelähmt ist, nicht die Fasern selbst oder die Endausbreitungen.

bildet die Tatsache, daß Vagusreizung keinen Einfluß mehr auf das Herz hat. In analoger Weise wird der *Nervus oculomotorius* beeinflußt — die Pupille wird erst eng, später weit. Nikotin veranlaßt ferner Hypersekretion der meisten Drüsen, namentlich der Schweiß- und Speicheldrüsen.

Eine starke Wirkung hat es auf die *Darmbewegungen.* Injiziert man einem Tier eine minimale Nikotinmenge in die Vena jugularis, so kontrahiert sich das ganze Darmrohr, vom Magen bis zum Rektum, besonders jedoch der Dünndarm auf das heftigste, so daß das Darmlumen ganz verschwindet. Aller Inhalt wird mit großer Schnelligkeit dem Mastdarm zugetrieben, und es entwickelt sich förmlich ein lokaler Tetanus, wobei der Darm blaß wird, da auch die Gefäße komprimiert werden. Nach kurzer Ruhepause, in der die Gefäße sich wieder füllen, tritt eine heftige langdauernde Peristaltik auf mit erneuten Entleerungen.

Als Arzneimittel ist Nikotin nicht verwendbar, denn ungefähr gleichzeitig mit dem Auftreten der Wirkungen auf Drüsen und Darm wird auch das *Zentralnervensystem* angegriffen.

Akute Vergiftung. Das reine Alkaloid kann sich an Giftigkeit mit der Blausäure messen. Kleine Vögel sterben beinahe augenblicklich, wenn man ihnen einen mit Nikotin befeuchteten Glasstab vor den Schnabel hält, und für den Menschen beträgt die letale Dosis wahrscheinlich nur einige Zentrigramm. Zwei Studenten der Medizin, die in v. Schroffs Laboratorium Selbstversuche mit 1 bzw. $4^1/_2$ mg Nikotin anstellten, hatten beide gefährliche Vergiftungen durchzumachen; die hauptsächlichsten Symptome waren Salivation und Erbrechen, intensiver Kopfschmerz, frequente und erschwerte Respiration, Mattigkeit und benommenes Sensorium, bei dem, der die größere Dosis genommen hatte, zugleich Diarrhöe, starke Dyspnoe, Ohnmachtsanfälle und schließlich Kollaps mit blassem Gesicht, kühlen Extremitäten, und wiederholten Anfällen von klonischen Krämpfen. Die Vergiftung dauerte drei volle Tage. In den wenigen Fällen, wo das reine Nikotin zu Giftmorden verwendet wurde, trat der Tod nach wenigen Minuten ein.

Nikotin wird sehr leicht von allen Schleimhäuten und zugleich durch die ganze Haut *resorbiert* (Vergiftungen nach Gebrauch von Tabaksinfus gegen Hautparasiten und bei Schmugglern, die Tabakblätter auf ihren Körper verborgen trugen). Die Ausscheidung erfolgt rasch durch die Nieren. Nach einer Zigarre war sie im Lauf von 8 Stunden beendet und selbst bei starken Rauchern war der Urin nach zwölfstündiger Enthaltsamkeit von Tabak nikotinfrei (Noether).

Trotz der enormen Giftigkeit vermag der Organismus doch durch Übung eine gewisse Toleranz gegen Nikotin zu erwerben. Die tägliche Erfahrung lehrt, daß die wohlbekannten Leiden, die der beginnende Tabaksraucher auszustehen hat, bald verschwinden und einem Gefühl von Wohlbehagen, zufriedener, friedlicher Stimmung (vgl. die Friedenspfeife der Indianer) und erhöhter Arbeitslust Platz machen, Wirkungen, die doch vielleicht nur dem psychischen Moment des Genusses zuzuschreiben sind. Eine objektive Verbesserung der Arbeitsleistung konnte Wahl nach kleinen Nikotindosen per os nämlich nicht nachweisen. Mäßiges Tabakrauchen hat, abgesehen von einem leichten Rachenkatarrh, kaum irgendwelche schädlichen Folgen, dagegen kann langdauernde Übertreibung zu einer *chronischen Vergiftung* führen, deren wichtigste Symptome sind: niedergeschlagene Stimmung „„Nervosität", Verdauungsanomalien (geringe Eßlust, bald Durchfälle, bald Obstipation) Palpitationen, unregelmäßiger Puls und Anfälle von Angina pectoris und endlich die sogenannte Tabaksamblyopie, eine Sehstörung, die durch ein doppelseitiges zentrales Skotom charakterisiert ist. In letzter Zeit bringt man auch Arteriosklerose und Hypertonie mit großem Tabakskonsum in Verbindung, wahrscheinlich mit

Unrecht; Fürbringer fand, daß der Blutdruck bei chronischem Nikotingebrauch „recht verschieden ist, bei starken Gewohnheitsrauchern besonderer Änderungen entbehrend“. Kauen und Schnupfen des Tabaks geben seltener zu Vergiftungen Anlaß als das Rauchen, da die Blätter für den ersteren Zweck oft Maßnahmen durchzumachen haben, die den Nikotingehalt herabsetzen. Die Prognose der Vergiftung ist gut, sofern die Ursache entfernt und dem Tabaksgenuß für lange Zeit völlig entsagt wird. — Bei Tieren, die an Nikotin gewöhnt sind, wird es nach Dixon ebenso wie Alkohol und Morphin in größerem Maßstab als gewöhnlich zerstört.

Rauchtabak enthält wechselnde Mengen Nikotin (0,6—4,8%), wovon ein ansehnlicher Teil in den Rauch übergeht. Wie einige andere Alkaloide kennt man auch das Nikotin in zwei optischen Formen (s. hierüber bei Hyoscyamin); das natürliche in der Pflanze vorkommende Alkaloid ist linksdrehend und nach Mayors Untersuchungen doppelt so giftig als sein rechtsdrehender, künstlich dargestellter Antipode.

Lobelin.

Lobelia inflata, ein in Nordamerika an Weg- und Waldrändern wachsendes Kraut, ist in seiner Heimat lange gegen gewöhnliche Bronchitiden und besonders bei Erkrankungen der Respirationsorgane, die mit Dyspnoe verbunden sind, angewandt worden, wurde aber in den letzten Jahren mehr und mehr als ein wenig wirksames Mittel beiseite geschoben. Die Pflanze hat jetzt von neuem Interesse gewonnen, nachdem es Wieland (1921) gelungen ist, das Alkaloid Lobelin, $C_{23}H_{29}O_2N$, in reinem Zustand zu isolieren, wodurch die früher fehlende Grundlage für eine genaue Dosierung geschaffen ist. Der Wert des Lobelins liegt darin, daß es in kleinen Dosen ohne störende Nebenerscheinungen stark erregend auf das Atemzentrum wirkt. Die Indikationen sind daher *geschwächte Atmung bei Fieberkrankheiten* (Pneumonie, Bronchopneumonie) *und narkotische Vergiftungen* (Alkohol, Schlafmittel, Morphin, Narkose, Spinalänästhesie, Kohlenoxydvergiftung). Es kann im zartesten Alter angewendet werden und ist oft und mit gutem Erfolg bei *Asphyxie der Neugeborenen* gebraucht worden. Es wird subkutan oder intramuskulär, oder, wo augenblickliche Wirkung erforderlich ist, intravenös angewendet.

Cytisin.

Der schöne, gelbblühende, in unseren Gärten häufige Zierstrauch, Cytisus Laburnum (Papilionaceae) oder „Goldregen“, der oft Vergiftungen bei Kindern verursacht, enthält das *Cytisin* $C_{11}H_{14}ON_2$, das auch in andern kultivierten Cytisusarten vorkommt. Dieses Alkaloid, dessen Stellung im pharmakologischen System unsicher gewesen ist, schließt sich nach den Untersuchungen von Dale und Laidlaw (1912) genau an das Nikotin an. Die Vergiftungssymptome

beginnen beim Menschen mit Blässe und kaltem Schweiß, Erbrechen, Leibschmerzen, oft auch Diarrhöe, Salivation und starkem Durst. In ernsteren Fällen treten hinzu: Delirien und Halluzinationen, Benommenheit, Bewußtlosigkeit, Pupillenerweiterung und Muskelzuckungen. Der Puls ist anfangs langsam, später beschleunigt, klein und unregelmäßig. Der Tod tritt infolge Respirationslähmung, der bisweilen klonische Krämpfe vorausgehen, ein. Die Behandlung besteht in Entleerung von Magen und Darm, warmen Umschlägen auf den Unterleib, Coffeïn, Kampfer, künstlicher Atmung. Die Verwandtschaft der Alkaloide macht die Cytisusblätter zu einem geeigneteren Tabakersatz als die oft gebrauchten Rosen-, Kirschen- und Huflattichblätter usw., die keine Tabakwirkung besitzen. Von Interesse ist die Beobachtung (Fühner), daß beim Nichtraucher eine Cytisuszigarette die gleiche Übelkeit hervorbringt, wie eine echte Tabakszigarette, während der an Tabaksgenuß Gewöhnte kein Unbehagen verspürt.

Präparate und Dosen.

Herba Lobeliae (Lobeliaceae). Die Droge besteht aus der ganzen blühenden Pflanze, die in ziegelsteinförmige Kuchen zusammengepreßt in den Handel kommt. Bisweilen in „Asthmapulvern" zu finden. *Innerl.* bis **0,1**.

Tinctura Lobeliae. Innerl. 20 Tropfen 3—4mal tägl. Dos. max. **1,0**.

Lobelinum hydrochloricum, farblose, wasserlösliche Kristalle. Für Erwachsene: *Subkutan* oder *intramuskulär* 0,01—**0,02**, *intravenös* 0,003—0,006. Für Kinder (neugeborene): *subkutan* oder *intramuskulär* 0,003. Die Injektionen können mehrmals wiederholt werden.

Anhang.

Coniin und Sparteïn.

Coniin.

In allen Teilen des Schierlings, Conium maculatum, am reichlichsten in den unreifen Früchten, kommt das flüssige und flüchtige, stark alkalisch reagierende Alkaloid *Coniin* vor.

Coniin steht dem Piperidin und dadurch dem Pyridin sehr nahe und ist das erste Pflanzenalkaloid, dessen synthetische Darstellung geglückt ist. Es wird mit Leichtigkeit sowohl durch die ganze Haut wie durch Schleimhäute resorbiert und jedenfalls zum Teil unverändert im Urin ausgeschieden. Mit Nikotin hat Coniin die Wirkung auf einzelne Sekretionen, namentlich die Salivation, und auf den Darmkanal gemein, aber außerdem besitzt es die Eigenschaft, wie das Curarin, die motorischen Nervenendigungen der quergestreiften Muskeln zu lähmen. Beim Menschen ist diese letzte Wirkung im Verein mit der Lähmung des Rückenmarks meist die vorherrschende und bedingt ein Vergiftungsbild, das aus dem Altertum, wo der frische Schierlingssaft zur Vollziehung der Todesurteile gebraucht wurde, und aus neuerer Zeit durch zufällige Vergiftungen wohl bekannt ist. Die Lähmung nimmt einen aufsteigenden Gang; zuerst werden die unteren Extremitäten paretisch und verweigern ihren Dienst, dann werden die Arme ergriffen, die Muskulatur des Gesichts und des Rachens, die Stimme wird heiser infolge der Erschlaffung der Stimmbänder. Schließlich führt die Lähmung des Zwerchfells und der Muskulatur des Brustkorbes den Tod herbei, in der Regel unter vollem Bewußtsein (vgl. Platons Schilderung von Sokrates' Tod).

Sparteïn.

Das Alkaloid Sparteïn, $C_{15}H_{26}N_2$, kommt in der mitteleuropäischen Papilionacee Spartium scoparium oder Sarothamnus scoparius, Besenstrauch, vor, die ein altes Diuretikum ist. In den letzten Jahrzehnten ist das schwefelsaure Spartein bei Herzkrankheiten empfohlen worden. Man hat gefunden, daß es bei Asystolie den Puls verbessern und regulierend wirken kann, aber die Resultate sind sehr wechselnd gewesen, bisweilen keine, bisweilen gute Wirkung. Nach den neuesten Untersuchungen (Hildebrandt 1924) am isolierten Frosch- und Säugetierherzen wirkt das Sparteïn auf die Reizleitung. Es führt zu einer Erschwerung der Überleitung vom Vorhof zur Kammer, in stärkerer Konzentration zu partiellem bis völligem Block, ohne aber die Ventrikelautomatik zu schädigen. Es könnte also zweckmäßig sein, Sparteïn bei Vorhofflimmern zu versuchen. In toxischen Dosen wirkt es ungefähr wie Coniin.

Gelseminin.

Die nordamerikanische Schlingpflanze Gelsemium sempervirens, „gelber Jasmin", enthält das strychninähnliche *Gelsemin* und das *Gelseminin*, dessen Wirkungen denen des Coniins nahe verwandt sind; es erweitert außerdem die Pupille und lähmt die Akkommodation wie Atropin. Einem dritten Alkaloid, dem jüngst isolierten *Gelsemoidin*, werden beruhigende und hypnotische Eigenschaften beigelegt. Fluidextrakt und Tinktur sind in Amerika, seltener in Europa, gegen Neuralgien angewandt worden.

Über die Hundspetersilie, Aethusa Cynapium, eine Doldenpflanze, die als gewöhnliches Unkraut in unseren Küchengärten wächst und von alters her als giftig gefürchtet ist, haben sich im Laufe der Zeit verschiedene Meinungen geltend gemacht; von einigen ist sie als unschuldig und mangels anderer Verwendung sogar als brauchbar zu Salat bezeichnet worden. Neue Berichte über Vergiftungen und eine neue Bestätigung (Power und Tutin 1905) der alten Angaben, daß die Hundspetersilie ein coniinähnliches Alkaloid enthält, verlangen, daß sie wieder zu den giftigen Pflanzen gerechnet wird.

Präparate und Dosen.

Sparteïnum sulfuricum, Sparteïnsulfat, $C_{15}H_{26}N_2 \cdot H_2SO_4 + 5\,H_2O$. Bitter schmeckende, weiße, leicht lösliche Kristalle. *Innerl.* 0,05—0,1—**0,2** mehrmals tägl. bis **0,6** pro die, in Pulvern oder wässeriger Lösung. Die von verschiedenen Klinikern empfohlenen Dosen variieren stark; früher nahm man nur ein paar Zentigramm, jetzt wird 0,1 als Normaldosis bezeichnet. Kann, wo schnelle Wirkung erwünscht ist, *subkutan* in 2proz. Lösung angewandt werden (1 Pravazspritze auf einmal).

Extractum Gelsemii fluidum. Innerl. 5—10 Tropfen 1—2mal tägl.

Tinctura Gelsemii. Innerl. 5—10—15 Tropfen 2—3mal tägl. gegen Neuralgien, speziell Trigeminusneuralgie.

14. Colchicin.

Colchicum autumnale, die Herbstzeitlose, die in Süd- und Mitteleuropa wegen ihrer ungewöhnlichen Blütezeit wohlbekannt ist, enthält *Colchiceïn* und dessen Methylverbindung *Colchicin*.

Wirkungen. Die hauptsächlichsten Wirkungen des Colchicins betreffen den unteren Abschnitt des **Darmkanals** und entwickeln sich, gleichgültig ob es innerlich oder subkutan verabreicht wird, mit eigentümlicher Langsamkeit. Nach größeren Dosen vergehen beim Menschen meist Stunden, ehe sich die ersten Symptome in Form von allgemeinem Übelbefinden, Übelkeit, häufig auch Erbrechen, zeigen, und erst nach 12—24 Stunden tritt eine charakteristische profuse Diarrhöe auf. Die häufigen und erschöpfenden, wenn auch ziemlich schmerzlosen Entleerungen bestehen anfangs aus gewöhnlichem Darminhalt, werden aber später wässerig und zuweilen blutig. Nach Loewe und Lipps hat diese Spätwirkung ihre Ursache darin, daß Colchicin, ebenso wie Emetin, Arsen, Antimon und einige schwere Metalle, ein *Kapillargift* ist, das zuerst und vor allem die Blutkapillaren des Darmes lähmt. Auch bei der Arsenikvergiftung beginnen bekanntlich die choleraähnlichen Durchfälle erst nach Verlauf mehrerer Stunden.

In toxischen Mengen lähmt Colchicin das **Zentralnervensystem.** Bei Tieren werden zuerst die Unterextremitäten geschwächt, und die Lähmung schreitet nach aufwärts fort, bis der Tod unter Konvulsionen infolge Atmungsstillstandes eintritt, während das Herz noch arbeitet.

Über das Verhalten des **Urins,** namentlich der Harnsäureausscheidung, die nur Interesse wegen der Verwendung des Colchicins gegen Gichtanfälle hat, liegen viele, aber wenig übereinstimmende Angaben vor. Der letzte Untersucher (Denis 1915) fand bei 5 Versuchsindividuen, die auf purinfreie Kost gesetzt waren, keine Veränderung in der Ausscheidung.

Sehr interessant ist die von Jacobj nachgewiesene Unempfindlichkeit von Fröschen gegen reines kristallisiertes Colchicin. Werden die Tiere aber im Brutofen erwärmt, so erlangt die Substanz große Giftigkeit (Fühner).

Therapeutische Anwendung. Colchicum wurde zu Beginn des vorigen Jahrhunderts (1814) von englischen Ärzten sehr warm gegen *Arthritis urica* empfohlen und hat später eine große Rolle in der Gichtbehandlung gespielt. Es ist ein vorzügliches Mittel gegen die akuten Anfälle, muß aber, um seine Wirkung recht zu entfalten, gleich zu Beginn der Anfälle und in einigermaßen großen Dosen gegeben werden. Wegen der Giftigkeit des Colchicins sind die pharmazeutischen Präparate, z. B. Tinct. Colchici, deren Inhalt an wirksamer Substanz unbekannt und wahrscheinlich ziemlich variabel ist, unzweckmäßig. Die notwendige genaue Abmessung der Dosen erreicht man nur, wenn man das jetzt leicht zugängliche reine Colchicin verordnet. Man gibt etwa 1 mg dreimal täglich höchstens zwei Tage lang. Die ersten Dosen verursachen in der Regel nur Anorexie und Übelkeit. Nach der dritten

und vierten Dosis beginnen die Durchfälle — das Medikament wird jetzt weggelassen — und dauern ungefähr 24 Stunden. Schmerzen und Entzündungserscheinungen in den betroffenen Gliedern pflegen schon am ersten Tage abzunehmen, die folgende Nacht, die in unbehandelten Fällen wieder intensive Schmerzen bringen würde, verläuft meist ungestört (wenn die Durchfälle nicht schon begonnen haben), und sehr häufig können Patienten, denen, nach dem Verlauf früherer Anfälle zu urteilen, ein wochenlanges Krankenlager bevorstände, schon nach 2—3 Tagen wieder auf den Füßen stehen. Die Anfälle nehmen also einen abortiven Verlauf. Die Natur dieser spezifischen Wirkung ist unbekannt. Möglicherweise steht sie in Verbindung mit einer Wirkung auf die Kapillaren der erkrankten Gliedmaßen (Loewe). Die starken Ausleerungen sind nicht entscheidend, da leichte Anfälle häufig kupiert werden, wenn man nur ein paarmal die genannte Dosis verabfolgt; die Diarrhöe bleibt dann entweder aus oder ist nur höchst unbedeutend. Nur akute Anfälle werden von Colchicin beeinflußt; die Diathese besteht unverändert weiter, und das Mittel ist in den freien Intervallen nicht indiziert.

Man hat Colchicumpräparate auch gegen chronischen Rheumatismus angewandt, aber ohne Erfolg.

Präparate.

Semen Colchici. Kleine, sehr harte, rotbraune, mit Grübchen versehene Samen. Sie sind in frischem Zustande klebrig durch ausgeschwitzten Zucker, nach einiger Zeit der Aufbewahrung trocken.

Tinctura Colchici. Innerl. 10—15—20 Tropfen dreimal tägl. Dos. max. 2,0.

Colchicinum, $C_{22}H_{25}O_6N + {}^1/_2\,CHCl_3$ (${}^1/_2$ Molekül Kristallchloroform). Gelblichweißes, bitter schmeckendes Pulver, löslich in Wasser und Alkohol. *Innerl.* 0,0005—0,001, dreimal tägl. Dos. max. simplex **0,002**, dos. max. pro die **0,004**. Rp. Colchicini 0,05 s. in Spiritus 10,0; 8—12 Tropfen dreimal tägl. während zweier Tage.

15. Aconitin.

Aconitin ist ein Sammelname für eine Reihe noch nicht ganz erforschter Alkaloide gewesen, die in vielen Arten des Geschlechtes Aconitum (Ranunculaceae) vorkommen. Es sind, wie Kokain und Atropin, Ester verschiedener Basen (*Aconin, Pseudoaconin*) mit organischen Säuren (Essigsäure, Benzoësäure und anderen aromatischen Säuren). Das in der Medizin verwendete Alkaloid wird gewonnen aus A. Napellus, das auf hochgelegenen Alpenwiesen wächst; das nordische A. septentrionale enthält zwei andere Aconitine und das ostindische A. ferrox das außerordentlich giftige *Pseudaconitin*, das stärkste aller Pflanzengifte.

Wirkungen. In qualitativer Hinsicht verhalten sich alle Aconitine ungefähr gleichartig. Obgleich die Wirkungen sehr vielseitig sind, sollen sie nur kurz besprochen werden, da sie zurzeit nur geringe therapeutische Bedeutung haben.

Als Salbe in die Haut eingerieben, auf Schleimhäute gebracht oder innerlich genommen, hat Aconitin eine charakteristische Wirkung auf alle *sensiblen Nerven.* Zunächst werden die Nervenendigungen gereizt, so daß ein Gefühl von Wärme, Brennen und Ameisenkriechen über den ganzen Körper, Prickeln und Kratzen in Mund und Rachen (Salivation und Erbrechen), Kribbeln und Jucken in der Nase entsteht. Diese Symptome sind bei Aconitinvergiftungen in diagnostischer Hinsicht sehr wertvoll; nur Veratrinvergiftungen zeigen ein ähnliches Bild. Nach kurzer Zeit schlägt die Wirkung in ihr Gegenteil um, die Nervenenden werden gelähmt. In der Haut entsteht ein Gefühl, als sei sie mit Handschuhleder überzogen, Temperatur und Geschmacksinn werden abgestumpft. In entsprechender Weise werden die *Muskelnerven* angegriffen, — erst Irritation mit fibrillären Zuckungen, dann Curarinwirkung.

Die Herztätigkeit wird in komplizierter Weise verändert. Kleine Dosen machen beim Menschen den Puls langsam und klein; die Diastole wird verlängert und die Systole geschwächt, nach Tierversuchen zu urteilen, auf Grund zentraler Vagusreizung, denn beides bleibt aus, wenn der Vagus durchschnitten wird. Langsamer Puls und geschwächte Systole bedingen zusammen, daß das Herz weniger Blut befördert, und daß der Blutdruck sinkt. Die von verschiedenen Forschern angestellten Untersuchungen über die Wirkung auf das Säugetierherz zeigen die mannigfaltigsten Unregelmäßigkeiten, u. a. daß Ventrikel und Vorhöfe unabhängig voneinander schlagen (Überleitungsstörungen). Nach Boehm kommt es am isolierten Froschherzen erst zu Beschleunigung der Herzschläge, dann zu Peristaltik und zuletzt zu diastolischem Stillstand. Charakteristisch für das Aconitin ist namentlich das Stadium der Peristaltik. Das Herz entleert fast nichts von seinem Inhalt, sondern derselbe wird unter wurmförmigen Bewegungen der Herzwand hin und her geschoben, und der Ventrikel bekommt hierbei ein charakteristisches hell- und dunkelfleckiges Aussehen. Dieses Bild tritt schon nach $^{1}/_{1000}$ mg Aconitin auf und kann in Vergiftungsfällen zum Nachweis des Alkaloids benutzt werden (Fühner). Große Aconitindosen rufen beim Menschen Erbrechen und Krämpfe hervor und lähmen schließlich Herz und Atmung.

Therapeutische Anwendung. Verschiedene Präparate von Aconitum Napellus haben früher eine ausgedehnte Anwendung gefunden und

sind in England, Nordamerika, Frankreich und Italien noch immer im Gebrauch gegen *Neuralgien* und bei *Fieberkrankheiten*, wenn die Pulsfrequenz sehr hoch ist, ohne daß beträchtliche Herzschwäche vorhanden ist; in mehreren andern Ländern sind sie dagegen aufgegeben und in den Pharmakopöen weggelassen.

Präparate und Dosen.

Tinctura Aconiti. Innerl. 5—10 Tropfen auf einmal. Dos. max. **0,5**.

Aconitinum cristallisatum, kristallisiertes Aconitin, $C_{34}H_{45}O_{11}N$. Farblose, in Wasser fast unlösliche, in Spiritus lösliche Kristalle. *Innerl.* 0,0001 ($^1/_{10}$ mg) 1—3mal tägl.; Maximaldosis **0,0002**.

16. Veratrin.

In den zur Familie der Melanthaceen oder Colchicaceen gehörenden Veratrum- und Schoenocaulonarten kommen mehrere Alkaloide vor, die in ihren Wirkungen große Ähnlichkeit mit den Aconitinen zeigen und gleich diesen Verbindungen einer Säure und einer Base sind. Die wichtigsten sind *Veratrin* und *Protoveratrin*. Das erste dieser Alkaloide findet sich im Semen Sabadillae, das zweite im Rhizoma Veratri albi, das nicht, wie früher angenommen, Veratrin enthält. Veratrin und Protoveratrin sind beides stark wirkende Substanzen, das letztere nähert sich in Giftigkeit dem Aconitin.

Wirkungen. Veratrin wirkt auf die **sensiblen Nerven** wie Aconitin. Minimale Mengen des Alkaloids oder der pulverisierten Pflanzenteile erzeugen in der Nase heftige Reizerscheinungen und Niesen, im Auge Hyperämie, intensiven Schmerz und Tränenfluß, im Mund Brennen und Salivation, eingeatmet heftigen Husten. Innerlich rufen sie Erbrechen und profuse Durchfälle hervor, die teils einer lokalen Wirkung auf die Magen- und Darmschleimhaut zugeschrieben werden müssen, teils der Ausdruck von zentralen Wirkungen sind. In Salbenform auf die intakte Haut gerieben, bringt Veratrin rasch ein Gefühl von Brennen und Stechen hervor, das später von Kältegefühl und herabgesetzter Sensibilität abgelöst wird. Die Haut wird rot, und es zeigen sich bisweilen einzelne Blasen. Bei Fröschen steigert Veratrin die Hautsekretion so stark, daß sie aussehen, als wären sie in Seifenschaum gehüllt.

Auf die **quergestreiften Muskeln** hat Veratrin eine höchst eigentümliche, zuerst von Koelliker studierte Wirkung. Injiziert man einer Rana esculenta oder temporaria subkutan eine minimale Veratrindosis, z. B. $^1/_{20}$ mg, so ändern sich die Bewegungen des Tieres in charakteristischer Weise. Statt in raschen Sprüngen bewegt sich der Frosch mit zögernden, kriechenden und steifen Bewegungen vorwärts,

als ob das vorher so lebhafte Tier in eine träge Kröte verwandelt worden wäre. Bei näherem Zusehen findet man, daß die Kontraktion rasch erfolgt, sich aber nur langsam löst. Der aufsteigende Teil der Zuckungskurve steigt steil an, und die Verkürzung ist sogar größer als normal, aber der absteigende Ast, der den Übergang zum Ruhezustand darstellt, fällt sehr langsam und erreicht erst nach 40—50mal so langer Zeit wie beim normalen Muskel die Abszissenlinie. Dies macht die charakteristischen raschen Sprünge, in denen die Bewegung normalerweise geschieht, unmöglich. Die abnorme Form der Veratrinkurve ist von hohem physiologischem Interesse. Wir wissen jetzt, daß die Muskelkontraktion eine Säurequellung ist, hervorgebracht durch die bei der Spaltung des Lactacidogens (Dihexosephosphorsäure) entstehenden Säuren (Phosphorsäure und Milchsäure), und daß die Erschlaffung eintritt, wenn die Säuren fortgeschafft werden. Die Fortschaffung erfolgt dadurch, daß das Lactacidogen wiederhergestellt wird — vielleicht schon während der Kontraktion — indem nur $^1/_6$ bis $^1/_3$ der freigewordenen Milchsäure verbrennt, während der Rest aufgespeichert wird und bei neuen Kontraktionen Verwendung findet. Der rasche Anstieg und Abfall der normalen Kurve kommt dadurch zustande, daß diese Prozesse sehr schnell verlaufen. Die von Riesser und Neuschlosz (1922) gegebene, auf umfassende Versuche gestützte Erklärung für den langsamen Fall der Veratrinkurve geht von der Annahme aus, daß das Veratrin die Durchlässigkeit der Grenzschicht (des Sarkolemms) herabsetzt. Dadurch wird der Säureaustritt gehemmt und die Entquellung, d. h. die Erschlaffung, verzögert. Die absolute Kraft des Muskels leidet nicht, nach kleinen Dosen wird sie sogar gesteigert, und die langdauernde, kräftige Zusammenziehung ist von einer großen Wärmeentwicklung begleitet. Bei den Säugetieren findet sich dieselbe Wirkung, aber ebenfalls nur nach sehr kleinen Veratrindosen; größere Mengen lähmen die Muskeln.

Bei Säugetieren ist die Wirkung auf die **Zirkulation** sehr verwickelt, da das Veratrin sowohl auf die Muskulatur des Herzens wie auf seine Nerven und auf das Gefäßzentrum, je nach der Größe der Dosen, teils erregend, teils lähmend wirkt. Mittelgroße Dosen bewirken Pulsverlangsamung, wahrscheinlich weil die Kontraktion in der beschriebenen Weise verlängert wird, und zentrale Lähmung der Gefäßnerven. Der Blutdruck fällt daher sehr stark, und die Körpertemperatur sinkt.

Therapeutische Anwendung. Veratrin wird jetzt nur als *Antiparasitikum* und *schmerzstillendes Mittel* gegen *Neuralgien*, hauptsächlich Trigeminusneuralgie, angewandt. Der frühere Gebrauch von Veratrin oder Tinctura Veratri bei Fieberkrankheiten, speziell Pneumonie, ist

jetzt fast überall aufgegeben. Der Temperaturabfall, der erreicht wird, ist nicht durch eine spezifische antipyretische Wirkung bedingt, sondern eine Folge der beginnenden Herzschwäche und des Sinkens des Blutdruckes, also als Kollapssymptom, zu deuten.

Präparate.

Semen Sabadillae „Läusesamen". Von Schoenocaulon officinale (Melanthaceae) Mexiko. Kleine, runzlige, schwarzbraune Samen, die Mäuseexkrementen ähneln. *Äußerl.* in Salbe 1 : 4 oder Dekokt 5 : 200 oder als *Acetum Sabadillae* gegen Pediculi capitis. Mit Vorsicht anzuwenden, namentlich wo Exkoriationen die Resorption des Veratrins begünstigen können.

Veratrinum. Weißes Pulver, dessen Staub aufs heftigste zum Niesen reizt. Das offizinelle Präparat ist eine Mischung der Alkaloide der Sabadillasamen. *Innerl.* 0,001—**0,002**. *Äußerl.* gegen Neuralgien in 3—5proz. Salbe: Veratrini 0,5, Adip. benzoat. 10,0. Eine Menge von Erbsengröße auf einmal einzureiben. Veratrin ist Bestandteil einzelner „Haarwässer". Es ist nicht unmöglich, daß die Reizung und Hyperämie der Haut dem Haarwuchs förderlich sein kann. Rp. Veratrini 0,25—0,5, Spiritus 80,0, Ol. Ricini 20,0. Zum Einreiben des Haarbodens dreimal wöchentlich.

Rhizoma Veratri. Wurzel von Veratrum album (Melanthaceae), einer stattlichen, in den Gebirgen von Süd- und Mitteleuropa wachsenden Pflanze mit inwendig weißen, äußerlich grünen Blüten. Kurzer zylindrischer oder umgekehrt kegelförmiger mit Wurzeln besetzter Wurzelstock.

Tinctura Veratri, 10proz. Tinktur. *Innerl.* 3—5—10 Tropfen in schleimigem Vehikel.

17. Apomorphin.

Apomorphin kommt nicht fertig in der Natur vor, sondern wird durch Behandlung von Morphin mit konzentrierter Salzsäure hergestellt. Die Formel entspricht der des Morphin minus H_2O. Doch ist nicht allein ein Molekül Wasser ausgetreten, sondern es sind tiefere Veränderungen im Morphinmolekül vor sich gegangen. In derselben Weise wird aus Codeïn Apocodeïn dargestellt.

Wirkungen. Trotz der Verwandtschaft sind die Wirkungen des Apomorphins auf das **Zentralnervensystem** doch sehr verschieden von denen des Morphins. Es erzeugt in mäßiger Menge keine Narkose, sondern nur Exzitation und hat seinen speziellen Angriffspunkt in dem sogenannten „Brechzentrum", dessen Sitz im verlängerten Mark, in der Nähe des Atemzentrums, angenommen wird. Dieses Zentrum reagiert außerordentlich fein auf Apomorphin, so daß sehr kleine Dosen, die sonst keine nachweisbare Wirkung haben, beim Menschen und bei fleischfressenden Tieren prompt Erbrechen hervorrufen. Daß dieses auf zentralem Wege ausgelöst wird, kann daraus geschlossen werden, daß Apomorphin rascher, und vor allem in kleinerer Dosis bei subkutaner Injektion als bei innerlicher Darreichung wirkt.

Auch das Großhirn wird von der Wirkung betroffen, aber Exzitationszustände werden bei Fleischfressern durch den deprimierenden Einfluß des Erbrechens verschleiert. Erst nach größeren Dosen zeigen sich die Versuchstiere (Hunde, Katzen) höchst unruhig und laufen von unwiderstehlichem Bewegungsdrang getrieben ohne Rücksicht auf Hindernisse umher, häufig in Manegebewegungen. Bei den Pflanzenfressern, bei denen Erbrechen nicht vorkommt, z. B. bei Kaninchen, treten die gewöhnlichen Zeichen von Reizung des Großhirns und des verlängerten Markes schon nach kleinen Dosen unverhüllt hervor. Die Atmung wird beschleunigt und ist abnorm tief, die Tiere geben ihr gewöhnliches Phlegma auf, werden ängstlich und unruhig, machen Kletterversuche, nagen an allen möglichen Gegenständen und geben ihre Erregung in dem gewöhnlichen Alarmsignal, raschen Schlägen mit den Hinterbeinen gegen die Unterlage, kund. Sehr große Dosen lähmen das Zentralnervensystem. Der Tod tritt in Dyspnoe ein, während das Herz noch schlägt. Bei niederen Tieren lähmt Apomorphin, gleich anderen Brechmitteln, die quergestreifte Muskelsubstanz, einschließlich der Herzmuskulatur, eine Wirkung, die bei höheren Tieren fehlt.

Das Erbrechen ist ein sehr komplizierter Vorgang, der nicht bloß in Magenentleerung besteht. Es lassen sich 3 Phasen unterscheiden. Alle Emetika rufen zunächst eine Reihe prodromaler Symptome hervor, die das sogenannte *Nauseastadium* bilden; dies ist charakterisiert durch ein eigentümliches, höchst widerwärtiges, längs des Ösophagusverlaufes und im Epigastrium lokalisiertes Gefühl, das man Übelkeit nennt. Gleichzeitig mit der Übelkeit beginnt eine lebhafte Sekretion aus vielen Drüsen, das Wasser läuft im Mund zusammen, es kommt zu Schweißausbruch, und in Larynx und Bronchien wird dünnflüssiger Schleim abgesondert. Dazu kommt das Gefühl großer Abspannung, alle Muskeln erschlaffen, der Puls ist sehr frequent, das Gesicht blaß und die Atmung beschleunigt. Nachdem diese unangenehmen Prodrome längere oder kürzere Zeit bestanden haben, kommt es zur *Magenentleerung* selber. Wie Röntgenuntersuchungen an Hunden ergeben (Hesse und Magnus), wird zunächst der erschlaffende Fundus vom Pylorusteil aus gefüllt, tiefe Inspirationen bei geschlossener Stimmritze erzeugen im Innern des Thorax negativen Druck, infolgedessen wird der Mageninhalt durch die Öffnung der Cardia in die Speiseröhre emporgesaugt. Gleichzeitig erfolgen starke, stoßweise Kontraktionen der Bauchmuskulatur, des Zwerchfells und des Magens selbst, die in Verbindung mit forcierten Exspirationen — die Glottis ist andauernd geschlossen — mit ansehnlicher Kraft den Mageninhalt hinaustreiben, oft durch Mund und Nase zugleich. Als letzter Akt

schließt sich das *Kollapsstadium* an, ein halb behaglicher Erschöpfungszustand, der als Befreiung empfunden wird, obgleich er nicht selten das Gepräge einer ganz ernsten Schwäche trägt, die jedoch in der Regel rasch von völligem Wohlbefinden und normalen Verhältnissen oder Neigung zu Schlaf abgelöst wird.

Von einem guten Emetikum verlangt man, daß das Nauseastadium kurz sei, das Erbrechen sicher eintrete und das abschließende Kollapsstadium ungefährlich sei.

Therapeutische Anwendung. Emetika, vor allem der Brechweinstein, spielten eine hervorragende Rolle in der antiphlogistischen Therapie früherer Zeiten. Sie wurden in der Absicht angewandt, das Fieber zu bekämpfen, die Krankheit „umzustimmen" und die „Materia peccans" herauszubefördern, sowohl bei inneren Krankheiten wie bei chirurgischen Affektionen, z. B. Abszessen, Entzündung, Erysipel. Vor Einführung von Äther und Chloroform wurden sie auch bei der Behandlung von Luxationen benutzt; der Patient erhielt ein kräftiges Brechmittel, und sobald die Nausea voll entwickelt war, begann man mit den Repositionsmanövern, die von der Muskelerschlaffung begünstigt waren.

Jetzt werden Brechmittel nur auf folgende Indikationen hin verordnet:

1. Zur *Entleerung des Magens* bei Vergiftungen. Wo es möglich ist, benutzt man indessen heutzutage lieber die Magenspülung, die einen viel weniger eingreifenden Prozeß wie das Erbrechen darstellt, den Magen besser reinigt und den großen Vorteil hat, ihren Zweck auch da zu erfüllen, wo der Patient nicht auf Brechmittel reagiert (narkotische Vergiftungen). Wenn sich Fremdkörper im Oesophagus nicht mit der Sonde hinabstoßen lassen, kann man eine Apomorphininjektion versuchen.

2. *Membranen und Fremdkörper in Kehlkopf und Luftröhre* werden während des Brechaktes selber nicht entfernt, da die Stimmritze geschlossen ist, sie können aber durch die heftigen Erschütterungen und die vermehrte Sekretion so weit gelockert werden, daß nachfolgende Hustenstöße sie herausbefördern.

3. Man nimmt an, daß die meisten Brechmittel schon in kleinen Dosen, die noch nicht emetisch wirken, die Absonderung von dünnflüssigem Sekret in den Luftwegen veranlassen, und verwendet sie daher als *Expektorantien bei trockenen Katarrhen* mit spärlichem, zähem, an den Bronchienwänden festklebendem Sekret, das schwer ausgehustet werden kann, obgleich sich der Luftstrom bei heftigen Hustenstößen mit großer Geschwindigkeit bewegt. Die klinische Erfahrung hat gezeigt, daß man in solchen Fällen durch Emetika in

nicht brechenerregenden Dosen erreichen kann, daß der zähe Schleim flüssiger wird und sich lockert, daß die trockenen Rasselgeräusche sich in feuchte verwandeln und die Expektoration erleichtert wird. Wo sich schon von vornherein reichliches dünnflüssiges Bronchialsekret findet, würde es ein Fehler sein, dessen Menge noch weiter zu vermehren. Man greift in solchen Fällen zu Mitteln, von denen man voraussetzt, daß sie die Resorption begünstigen oder zu kräftigerem Husten anregen, z. B. Benzoësäure, Senega und Kampfer (direkte Expectorantia).

Brechmittel sind bei allen Zuständen kontraindiziert, wo plötzliche, starke Druckänderungen im Brustkorb und Unterleib schädlich wirken können, also bei *Aneurysmen*, *Atheromatose*, bei *Hernien* und weit vorgeschrittener *Gravidität*, sowie bei Phthisis mit Neigung zu *Lungenblutungen*. Der das Erbrechen begleitende Kollaps gebietet Vorsicht bei Herzschwäche, bei sehr alten und schwächlichen Individuen und bei kleinen Kindern.

Apomorphin ist das beste Brechmittel. Es wirkt sehr sicher, in der Regel innerhalb 10 Minuten, nach verhältnismäßig leichten Prodromalsymptomen, und der nachfolgende Kollaps ist weniger ausgesprochen als bei den meisten andern Emeticis. Es wird subkutan verabfolgt und kann daher Patienten, die bewußtlos sind oder sich weigern, Medikamente einzunehmen, beigebracht werden.

Quebrachoalkaloide.

Die **Quebrachorinde** (**Cortex Quebracho**) enthält mehrere Alkaloide, unter andern das *Quebrachin*, das in kleinen Dosen erregend auf das Zentralnervensystem wirkt. Sehr große Dosen bewirken Lähmung des Zentralnervensystems, später auch des N. vagus sowie der sympathischen und motorischen Nervenendigungen (Douglas Cow). Bisweilen erweist sich Quebracho als ein sehr wirksames Linderungsmittel bei Dyspnoe von verschiedener Art, besonders bei Emphysem und Asthma, weniger bei Atemnot, die durch Phthise, Nieren- und Herzkrankheiten verursacht ist.

Präparate und Dosen.

Apomorphinum hydrochloricum, Apomorphinhydrochlorid, $C_{17}H_{17}O_2N \cdot HCl + {}^1/_2\,H_2O$. Weiße oder grauweiße Kristalle, die dem Licht und der Feuchtigkeit ausgesetzt sich bald grün färben und an Wirksamkeit verlieren. Als Emetikum *subkutan* 0,005—**0,02**. Bei Kindern unter zwei Jahren 0,001—0,002. *Innerl.* als Expektorans 0,005 mehrmals tägl. in Lösung.

Apocodeïnum hydrochloricum, $C_{18}H_{19}O_2N \cdot HCl$, gelbes oder graugrünliches, hygroskopisches, leicht lösliches Pulver. *Innerl.* 0,01—0,03 einige Male tägl. (bei chronischer Bronchitis empfohlen).

Cortex Quebracho („Quebracho blanco“). Aspidosperma Quebracho (Apocynaceae) Argentina. Große, flache oder schwach gebogene, 3 cm dicke Rindenstücke, auf der Bastseite rotgelb oder gelbbraun und längsgestreift, auf der Außenseite graubraun, von tiefen Furchen durchzogen, die oft fast quadratische

Felder bilden. Wird am besten als *Tinctura Quebracho* angewandt. *Innerl.* 1—2 Teelöffel dreimal tägl.

18. Emetin (Ipecacuanha).

In der Radix Ipecacuanhae, der „Brechwurzel", findet sich die gerbstoffartige *Ipecacuanhasäure*, sowie die Alkaloide *Cephaëlin* $C_{28}H_{38}O_4N_2$ und dessen Methylverbindung *Emetin*.

Wirkungen. Die Ipecacuanhaalkaloide haben in ihren Wirkungen große Ähnlichkeit mit dem Brechweinstein. Sie rufen auf *intakter Haut* und mehr noch auf *Schleimhäuten*, Reizung und Entzündung hervor. Auf der Haut entstehen bei längerer Einwirkung stark juckende Bläschen und Pusteln, die mit oder ohne Narbenbildung heilen. Beim Pulverisieren der Wurzel muß das Gesicht geschützt werden, da der Staub die Augen stark reizt und eingeatmet die heftigste Reaktion von seiten der Schleimhäute der Luftwege hervorruft, profusen Schnupfen, Heiserkeit, Husten, bei besonders empfindlichen oder an Ipecacuanha-Idiosynkrasie leidenden Personen sogar starke asthmatische Anfälle und vorübergehende Amblyopie.

Größere innere Gaben der pulverisierten Wurzel bewirken erst eine oft ziemlich langdauernde Nausea mit all ihren begleitenden Symptomen, u. a. Absonderung dünnflüssigen Bronchialsekretes, und dann ein- oder mehrmaliges **Erbrechen** mit nachfolgenden, in der Regel ganz leichten Kollapssymptomen. Wenn die Wirkung fehlschlägt und das Pulver nicht entleert wird, sondern in den Darm gelangt, kann Diarrhöe die Folge sein.

Das Erbrechen wird nicht wie beim Apomorphin auf zentralem Wege ausgelöst, sondern ist die Folge einer Reizung der Magenschleimhaut. Man kann dies daraus entnehmen, daß schon Gaben der Wurzel die wenigen Zentigramm der Alkaloide entsprechen, in der Regel genügend sind, während selbst intravenöse Injektionen weit größerer Mengen Emetin nur ausnahmsweise emetisch wirken. Aus den Untersuchungen über Dysenteriebehandlung von Rogers u. a. (1912 bis 1913) geht hervor, daß subkutane und intravenöse Dosen von 6—15 cg salzsauren Emetins beim Menschen meist nur leichtes Übelbefinden, Müdigkeitsgefühl und vorübergehende Rötung des Gesichts hervorrufen, dagegen nur selten Erbrechen.

Subkutane oder intravenöse Injektion von großen Dosen der Alkaloide verursacht bei Tieren eine akute Enteritis mit allen anatomischen und klinischen Symptomen: starke Schleimhautentzündung, Schwellung, Injektion, schleimig-eitrige Exsudation, Ulzerationen und blutige Darmentleerungen, ferner ähnliche Veränderungen in den

Bronchien und Alveolen, Lungenödem und rote Hepatisation. Schließlich tritt der Tod durch Herzlähmung ein. Nach den neuesten Untersuchungen (Pick und Wasicky 1916) ist das Emetin ein spezifisch auf die glatte Muskulatur, ohne Vermittelung des Nervenapparates, lähmend wirkendes Gift, und die genannten Erscheinungen lassen sich durch die Lähmung der Kapillargefäße der betreffenden Organe erklären (vgl. die analogen Darmwirkungen des Colchicins und des Arseniks).

Wahrscheinlich hat Ipecacuanha auch eine schwach *schweißtreibende* Wirkung. Die *Ipecacuanhasäure* scheint unwirksam zu sein.

Anwendung. Als *Emetikum* wird Rad. Ipecacuanhae jetzt wenig benutzt. Die Wirkung ist nicht so sicher wie die des Apomorphins, und das Erbrechen stellt sich, da eine gewisse Zeit erforderlich ist, bis die Alkaloide im Magen aus der Wurzel extrahiert sind, nicht immer mit der gewünschten Schnelligkeit ein. Apomorphin ist daher das weit überlegene Mittel, wo rasche Entleerung geboten ist (Vergiftungen).

Handelt es sich um Expektoration, so ist das Verhältnis umgekehrt. Hier ist es von Vorteil, daß die Wirkung protrahiert ist, und Ipecacuanha wird dauernd viel bei trockenen Katarrhen mit spärlicher Sekretion als *Expektorans* benutzt.

Bei akuten Bronchitiden wird es oft mit Opium kombiniert, z. B. in dem bekannten Doverschen Pulver oder Pulvis Ipecacuanhae opiatus Aus neueren Untersuchungen geht hervor, daß die beiden Ipecacuanhaalkaloide nicht ganz in derselben Weise wirken. Das Cephaëlin wirkt stärker emetisch, das Emetin mehr schleimlösend und ist daher bei Bronchitis ein rationelleres Mittel als die Wurzel (s. unter Präparate).

Die Ipecacuanhawurzel hat einen alten Ruf als Mittel gegen die in vielen Tropenländern vorkommende epidemische, durch Entamoeba histolytica s. tetragena hervorgerufene *Dysenterie* („Radix antidysenterica“, „Ruhrwurzel“). In den letzten Jahren hat diese Behandlung ganz neue Wege eingeschlagen. Während man früher die Alkaloide als überflüssig betrachtete und sogar eine „Radix deemetinisata“ gebrauchte, wendet man jetzt subkutan und intravenös sehr große Emetindosen an. Auf diese Weise kann das Alkaloid, das nach Rogers eine spezifische Wirkung auf die Dysenterieamöben hat, vom Blut her die in den tieferen Schichten der Darmwand hausenden Parasiten erreichen; durch gleichzeitige innere Ipecacuanhabehandlung sucht man auf die Amöben im Darminhalt einzuwirken. Nach neueren Untersuchungen sind die Verhältnisse doch vielleicht komplizierter. Die Dysenterieamöbe kommt nämlich in verschiedenen Lebensformen

vor, die zum Teil wenig empfindlich gegen Emetin sind. Es ist daher möglich, daß das Alkaloid in einer oder der andern Weise auf den Wirt oder auf die Beziehungen des Wirtes zum Krankheitserreger wirkt. Auch bei gewöhnlichem *Darmkatarrh* mit Durchfällen, bei *chronischem Magenkatarrh* und *Dyspepsie* wird Ipecacuanha zuweilen verordnet. Die bazilläre Dysenterie wird nicht beeinflußt.

Vor kurzem hat man über die Heilung von *Psoriasis* durch Emetininjektionen berichtet.

Präparate und Dosen.

Radix Ipecacuanhae von Uragoga Ipecacuanha (Rubiaceae) Brasilien. Dünne, gekrümmte, unverästelte Wurzeln, mit ringförmigen Rindenverdickungen versehen, die der Wurzel ein perlschnurähnliches Aussehen verleihen. Nur die Rinde wird zu Pulver verarbeitet; sie enthält durchschnittlich 2—2,5% Alkaloide. *Innerl.* als Brechmittel 1,0 aller 10—15 Minuten bis zur Wirkung, im ganzen 2,0—4,0; für Kinder 0,5 pro dosi, im ganzen 1,0—2,0. Als Expektorans 0,02—0,05, als Pulver oder als Infus 0,5—1,0 : 200,0, aller 2—3 Stunden ein Eßlöffel; bei sensiblen Personen verursachen die ersten Dosen oft Übelkeit, selten Erbrechen.

Pulvis Ipecacuanhae opiatus s. *Pulvis Doveri,* siehe Opium.

Ipecopan, Tabletten die 3,5 mg Emetinsalz und 2,5 mg Morphin enthalten, *innerl.* 1 Tabl. 3mal tägl.

Tinctura Ipecacuanhae (10%). *Innerl.* als Expektorans 10—30 Tropfen pro dosi.

Sirupus Ipecacuanhae (1%). *Innerl.* Teelöffelweise als Expektorans, 1 Eßlöffel als Emetikum.

Emetinum hydrochloricum (oder *hydrobromicum*), wasserlösliche Kristalle. Bei Dysenterie *subkutan* 6 Tage lang je 0,1 in 2 ccm Kochsalzlösung, nach 1—2 Tagen Pause weitere 6 Spritzen, bei schwereren Fällen nach 2—3wöchiger Pause nochmals eine Serie von 6—12 Spritzen. Kinder unter 1 Jahr 0,005, von 1—2 Jahren 2mal 0,01 (nach Mayer, Tropeninstitut Hamburg). Auch gegen die Leberabszesse ist Emetin wirksam. Die Maximaldosis der deutschen Pharmakopoe ist **0,05**.

19. Saponine.

Saponine heißen eine Reihe stickstofffreier Glykoside, die sich dadurch auszeichnen, daß ihre wässerigen Lösungen wie Seifenwasser schäumen. Die meisten Saponine kristallisieren nicht, sie machen den Eindruck von kolloiden Körpern mit großem Molekül, sind nur schwer dialysierbar, lassen sich wie Eiweiß aus ihren Lösungen aussalzen und haben die Eigenschaft, unlösliche Partikeln in wässerigen Lösungen fein verteilt zu erhalten. Sie werden daher technisch zur fabrikmäßiger Herstellung haltbarer Emulsionen benutzt. In chemischer Hinsicht, wie auch in ihren Wirkungen sind die Saponine nach den Untersuchungen von Kobert wahrscheinlich alle nahe mitein-

ander verwandt. Die giftigsten Saponine werden häufig als *Sapotoxine* bezeichnet. Die Untersuchungen der letzten Jahre haben ergeben, daß die Saponine eine weit größere Verbreitung im Pflanzenreich besitzen, als man früher angenommen hat, und sie werden jetzt in immer mehr Arten nachgewiesen.

Folgende sind die wichtigsten:

Saponaria officinalis (Caryophyllaceae) „Seifenwurzel“, war früher als Arzneimittel im Gebrauch und wird jetzt von neuem wieder verwendet. Die Wurzel enthält 4—5% Saponin. *Quillaja Saponaria*, „Seifenrinde“, enthält Quillajasapotoxin und Quillajasäure. Sie wird außer in der Medizin zur Wäsche gefärbter Stoffe (Seide) benutzt, die die gewöhnlichen alkalischen Fettseifen nicht vertragen. *Polygala Senega* enthält Senegin, und die vielen *Smilaxarten*, die die Rad. Sarsaparillae liefern, enthalten nicht weniger als 3 verschiedene Saponine. In der Kornrade *Agrostemma Githago* (Caryophyllaceae), der bekannten mit großen rotvioletten Blüten geschmückten Unkrautpflanze, findet sich das Githagin, das zu den giftigsten Saponinen gehört. Paridin in *Paris quadrifolia* (Smilaceae), der bekannten vierblättrigen Frühjahrspflanze, ist ebenfalls sehr giftig. Dasselbe gilt vom Cyklamin in *Cyclamen europaeum*, einer Primulacee, deren verschiedene Formen als Topfpflanze unter dem Namen Alpenveilchen kultiviert werden. Auch das von Faust (1907) im Gift der *ostindischen Brillenschlange* gefundene Ophiotoxin schließt sich in pharmakologischer Hinsicht an die Saponine an.

Wirkungen. Direkt ins Blut eingeführt sind fast alle Saponine sehr giftig. Größere Mengen erzeugen Krämpfe und darauf im Laufe weniger Minuten Atemlähmung, kleinere Dosen, die das *Zentralnervensystem* nicht so rasch lähmen, eine *Darmentzündung*, die in klinischer wie anatomischer Hinsicht der Dysenterie gleicht: blutige Darmentleerungen, Schwellung, Injektion, Blutaustritt und Nekrose in der Darmwand. Auch in den geschwollenen Mesenterialdrüsen und im Endokard finden sich Extravasate. Außerdem wirken viele Saponine zerstörend auf die *roten Blutkörperchen*, deren Farbstoff austritt und sich im Serum auflöst. Am stärksten wirken in dieser Richtung Dioscorin (in Dioscorea alata), sowie 2 Saponine der Sarsaparillenwurzel, die schon in einer Verdünnung von 1 : 400000 und 1 : 125000 die Blutkörperchen vollständig auflösen.

Trotz aller dieser Wirkungen können die saponinhaltigen Arzneimittel, z. B. Radix Sarsaparillae, innerlich ungestraft in großen Dosen gegeben werden, denn durch intakte Schleimhäute werden die Saponine nicht resorbiert, oder sie werden von den Alkalien und Fermenten des Darmes in unwirksame Verbindungen zerlegt. Das Agrostemmasapotoxin, Githagin, wird jedoch leicht resorbiert und kann daher zu Vergiftungen führen, wenn das Korn stark mit den Kornradesamen verunreinigt ist. Die übrigen Saponine sind in der Regel nur *schleimhautreizend*. Im Auge rufen sie Tränenfluß, Schmerz und Entzündung,

in der Nase starke Sekretion und Niesen hervor, haben einen unangenehmen kratzenden Geschmack und in kleinen Dosen (dies gilt namentlich von Senega und Quillaja) im ganzen dieselben Wirkungen wie die Ipecacuanhawurzel und ähnliche Emetika; sie erzeugen nämlich Salivation, vermehrte Bronchialsekretion und oft Übelkeit, weswegen sie als expektorierende Mittel angewandt werden. Größere Dosen können Erbrechen und Diarrhöe verursachen.

Therapeutische Anwendung. — **Radix Senegae,** indianische Schlangenwurzel, so genannt, weil sie ursprünglich von den Indianern als Linderungsmittel gegen die nach Schlangenbiß auftretenden Respirationsbeschwerden benutzt worden sein soll, bewirkt, wie man annimmt, in den gewöhnlich gebrauchten Dosen Absonderung dünnflüssigen, schleimlösenden Bronchialsekretes und wird daher als expektorierendes Mittel angewandt. Da der kratzende Geschmack Husten auslöst, wird Senega im Gegensatz zu andern sekretionssteigernden Mitteln nicht nur bei *trockener Bronchitis* verordnet, sondern auch da, wo feuchte Rasselgeräusche darauf hinweisen, daß bereits größere Schleimmengen vorhanden sind, also im zweiten Stadium der akuten Bronchitis, bei *chronischen Bronchitiden* und bei *Pneumonie im Lösungsstadium.* Wahrscheinlich ist auch das Glykosid Glycyrrhizin in der Lakritzenwurzel (s. das Kapitel über „Süßschmeckende Mittel“) zu den Saponinen zu rechnen.

Radix Sarsaparillae, die früher viel gegen chronische Hautkrankheiten, Rheumatismus und namentlich *Syphilis* in Gebrauch war, enthält mehrere Saponine, die aber vom Verdauungskanal aus kaum resorbiert werden. Jedenfalls sieht man, soweit man es bis jetzt beurteilen kann, selbst nach großen innerlichen Dosen weder bei Menschen nach bei Tieren andere Symptome als solche, die der lokalen Wirkung auf die Schleimhäute zuzuschreiben sind. — Ob die Rad. Sarsaparillae irgendwelchen Einfluß auf die erwähnten Krankheiten hat, ist sehr zweifelhaft. Eintretende Besserung bei Syphilis kann der Art und Weise des Gebrauches zuzuschreiben sein; diese Wurzel wird nämlich gleich mehreren andern sogenannten „blutreinigenden“ Mitteln in Form dünner Dekokte verordnet, die nach ererbten Vorschriften warm und in bedeutenden Quantitäten genossen werden sollen; vielleicht kann die schweißtreibende, diuretische und durch die Saponine unterstützte laxierende Wirkung des heißen Wassers die Ausscheidung verschiedener Krankheitsgifte befördern und so zur Heilung beitragen.

Lignum Guajaci. Auch diese alte Droge, die einst ein sehr angesehenes Mittel gegen Syphilis war, jetzt aber so ziemlich verlassen ist, enthält mehrere Saponine und in dem inneren dunkelfarbigen Teil des Holzes außerdem ein

grünes Harz, das wesentlich aus Guajakonsäure besteht. Alkoholische Lösungen werden von Verbindungen, die aktiven Sauerstoff abgeben, tiefblau gefärbt, indem sich ein Oxydationsprodukt der genannten Harzsäure bildet, und deshalb als ein empfindliches Reagens auf Blut benutzt.

Solanin, ein Alkaloid, das sich in mehreren Solanaceen, u. a. in den früher offizinellen Stipites Dulcamarae (von Solanum Dulcamara) findet, ist nach den von Perles angestellten Untersuchungen gleich den Saponinen ein starkes Protoplasmagift mit hämolytischen Eigenschaften (Hämoglobinurie), erzeugt Entzündung der Darmschleimhaut und in den Nieren, durch die es unverändert ausgeschieden wird, parenchymatöse Nephritis, ferner Lähmung des Zentralnervensystems und schließlich des Herzens. Solanin findet sich in relativ bedeutender Menge in unzweckmäßig aufbewahrten, halbverfaulten und verschimmelten Kartoffeln, sowie in den hellen Trieben, die aus den Augen der Knollen bei Aufbewahrung in feuchten und warmen Kellern hervorbrechen, und hat zu wiederholten Malen Massenvergiftungen verursacht. Auch die kleine, weißblühende, in unsern Küchengärten häufige Unkrautpflanze Solanum nigrum, deren schwarze Beeren bisweilen von Kindern gegessen werden, ist infolge ihres Solaningehaltes giftig. Die hervorstechendsten Vergiftungssymptome sind Diarrhöe und Erbrechen mit dem darauffolgenden Übelbefinden und Erschöpftsein, Benommenheit, die in einen narkoseähnlichen Zustand übergehen kann, Herzschwäche, Dyspnoe und Krämpfe.

Präparate und Dosen.

Radix Senegae von Polygala Senega (Polygalaceae), einem nordamerikanischen Kraut. Die dünne, gelbe oder graugelbe, gekrümmte Wurzel ist leicht an einem kielförmigen Vorsprung der Rinde auf der konkaven Seite der Krümmungen kenntlich. *Innerl.* als 5proz. Dekokt, 1 Eßlöffel, viermal tägl.

Sirupus Senegae. Innerl. teelöffelweise allein oder als Zusatz zu expektorierenden Mixturen.

Cortex Quillaja, von Quillaja Saponaria (Rosaceae), Baum, in Peru und Chile heimisch. Große, flache, gelbweise Rindenstücke, die nur aus der inneren Rinde bestehen. *Innerl.* bei Bronchitis als Dekokt 5 : 200, eßlöffelweise.

Von europäischen Saponinpflanzen sind in der letzten Zeit folgende in Aufnahme gekommen: *Radix Saponariae* (vgl. S. 146), *innerl.* 3—10proz. Dekokt, eßlöffelweise. *Radix Primulae* von P. officinalis oder P. elatior. *Innerl.* 1- bis 2proz. Dekokt mit einigen Zentigramm Saccharin als Geschmackskorrigens, 1 Eßlöffel auf einmal.

Radix Sarsaparillae wird von verschiedenen, nicht genauer bekannten, kletternden und dornigen Smilaxarten (Smilaceae) erhalten, die in Mexiko, Zentral- und Südamerika heimisch sind und in dichten, sumpfigen Wäldern an Flußufern, den sogenannten Wasserwäldern, die nur bei niedrigem Wasserstand zugänglich sind, wachsen; da die Einsammlung der in dem feuchten Grund weit umherkriechenden Wurzeln sehr beschwerlich ist, steht die Droge hoch im Preis. Rad. Sarsaparillae besteht aus den von einem dickeren Wurzelstamm abgeschnittenen $^1/_2$—$^3/_4$ m langen, dünnen Wurzeln. *Innerl.* als Infus oder Dekokt, z. B. 30 : 1000, warm zu trinken ungefähr $^1/_2$ l morgens und abends. Verschiedene offizinelle Dekokte der Pharmakopöen, die z. T. geringe Quecksilbermengen enthalten (*Decoctum Zittmanni*), sind überflüssig.

Lignum Guajaci, Lignum sanctum „Pockenholz“ (Pocken = Syphilis). Gelb-braun-dunkelgrünes, schweres und harzreiches Kernholz von G. sanctum

und officinale (Zygophyllaceae), Bäume, die auf den westindischen Inseln und an Südamerikas Küsten wachsen. *Innerl.* als Dekokt 20 : 500. Wird jetzt hauptsächlich zu Schiffsbauzwecken verarbeitet.

Species lignorum. Enthält Guajak, Sassafras, Ononis und Glycyrrhiza; harntreibend, *innerl.* als Dekokt 2—3 Eßlöffel auf $^1/_2$—$^3/_4$ l Wasser.

20. Gruppe des Digitoxins (Digitalis).

Unter der Bezeichnung Gruppe des Digitoxins werden eine große Anzahl eigenartiger Pflanzenstoffe zusammengefaßt, deren gemeinsames Kennzeichen in einer charakteristischen Wirkung aufs Herz besteht. Die meisten davon sind Glykoside, kommen oft zu mehreren in derselben Pflanze vor und finden sich häufig zusammen mit Saponinen.

Die wichtigsten Glieder der Digitoxinreihe kommen in der *Digitalis purpurea* und in verschiedenen *Strophanthusarten* vor.

Digitalis, neben dem Mohn und dem Chinarindenbaum die wichtigste von allen Arzneipflanzen, wurde erst 1785 durch den englischen Arzt William Withering bekannt, und es dauerte nicht lange, bis sie für eins der unentbehrlichsten Arzneimittel galt. Als sich in den Jahren von 1820—1830 die Kenntnis der Alkaloide und anderer stark wirkender Pflanzenstoffe zu entwickeln begann, richteten sich die Untersuchungen auch auf diese Pflanze, die, wie klinische Erfahrungen bald gezeigt hatten, eine äußerst variable Stärke haben konnte. Eine Reihe Forscher, von denen in erster Linie Homolle, Quevenne und Nativelle zu nennen sind, gewannen verschiedene wirksame Bestandteile daraus, kamen aber zu untereinander abweichenden Resultaten. Es wurden allmählich viele „Digitaline“ dargestellt, und es lagen die widersprechendsten Angaben vor, bis endlich Schmiedeberg (1875) den Grund zu unserer jetzigen Kenntnis dieser schwierigen Körper legte und Kiliani, Kraft und Cloetta den weiteren Ausbau besorgten. Nach den langjährigen und eingehenden Untersuchungen des letztgenannten Forschers sind die wirksamen Bestandteile drei kristallinische Glykoside, die als *Digitoxin*, *Gitalin* und *Bigitalin* bezeichnet werden (1926). Bei Spaltung liefern sie Zucker und „Genine“, die auf das Herz in derselben Richtung aber schwächer als die Glykoside wirken. Von diesen zeichnet sich das Digitoxin durch seine große Wirksamkeit und durch seine Unlöslichkeit in Wasser aus. Außerdem finden sich in den Blättern eine Anzahl Saponine, die die charakteristische Herzwirkung nicht besitzen.

Ähnliche Substanzen kommen außerdem in vielen andern zu den verschiedensten Familien gehörenden Pflanzen vor. Mehrere davon werden wegen ihrer starken und raschen Wirkung von wilden Völkerschaften als Pfeilgifte benutzt,

andere sind uralte, halb vergessene Diuretika, deren Gebrauch teilweise wieder aufgenommen worden ist, nachdem man die Verwandtschaft mit Digitalis entdeckt hatte. Als die bekanntesten mögen erwähnt werden das von einem Saponin begleitete *Scillaren* der Scilla maritima (Meerzwiebel), die nach den Berichten mancher schon bei den alten Ägyptern im Gebrauch gewesen sein soll, das *Convallamarin* in den Blüten von Convallaria majalis (Maiblume), die wenig erforschten Glykoside, die die Giftigkeit des Oleanders bedingen, die *Strophanthine* in den Strophanthusarten, das *Adonidin* in den Adonisarten, das leicht lösliche *Helleboreïn* in den Helleborusarten, ebenfalls alte Diuretika, das *Antiarin* in dem gefürchteten Pfeilgift der Borneostämme Upas Antiar, das aus dem Saft von Antiaris toxicaria bereitet wird. Ähnliche Herzgifte sollen ferner in mehreren als Zierpflanzen gepflegten Zwiebelgewächsen, z. B. Amaryllis und Narcissus, vorkommen. Auch im Tierreich sind sie repräsentiert; das scharfe Hautsekret der gemeinen Kröte (Bufo vulgaris) enthält das cholesterinähnliche *Bufotalin* und der Parotisspeichel der großen tropischen Kröte, Bufo agua, das kristallinische *Bufagin*, die Digitaliswirkung haben (Kröten sind relativ immun gegen Digitalis, das im Blut zirkulierende Gift ist jedoch von Bedeutung für die normale Tätigkeit des Herzens [Geszner]). Von anorganischen Salzen haben die *Bariumsalze* eine ähnliche Wirkung.

Wirkungen. Die Digitalisstoffe beeinflussen das System des Blutkreislaufes durch direkte Wirkung auf Herz und Gefäße, einige Erscheinungen werden von manchen auch als Folgen einer unmittelbaren Wirkung auf das Zentralnervensystem angesehen. Außerdem haben die meisten dieser Substanzen eine mehr oder weniger ausgeprägte lokalreizende Wirkung.

Die eigentümliche Wirkung auf **das Herz**, die allen diesen Substanzen gemeinsam ist und sie eine Klasse für sich bilden läßt, ist zuerst und am besten am Froschherzen studiert worden, da dies der direkten Beobachtung leichter zugänglich und besser in isoliertem Zustand als das der Warmblütler untersucht werden kann. Es ist aber zu bemerken, daß die Ergebnisse solcher Untersuchungen zwar für die allgemeine Pharmakologie der Digitaliskörper von Bedeutung sind, daß ihre Übertragung auf den speziellen Fall jedoch auf die größten Schwierigkeiten stößt. Einmal ist das klappenkranke Menschenherz besonders digitalisempfindlich, und daher sind die hier wirksamen und heilsamen therapeutischen Dosen am normalen Herzen ganz unwirksam, dann aber ist die hämodynamische Theorie des pathologischen Kreislaufs in noch viel weiterer Ferne als die ebenfalls noch nicht ausgebaute des normalen.

Läßt man das *isolierte Froschherz* von digitalishaltigem Blut durchströmen, oder verabfolgt man dem Tier subkutan einen der Digitalisstoffe, so treten in bestimmter Reihenfolge charakteristische Veränderungen auf. Die erste Abweichung besteht darin, daß die Herzaktion langsamer, die diastolische Erweiterung ein wenig vergrößert und die Systole vollständiger und länger dauernd, das Kardio-

gramm demnach „plateauartig“ wird. Die Muskelfasern verkürzen sich stärker als normal, bei jeder Kontraktion wird der Ventrikel bis auf den letzten Rest entleert, während er sonst nach der Zusammenziehung etwas Residualblut enthält. Das Resultat ist, daß jede Systole eine vermehrte Blutmenge aus dem Herzen heraustreibt. Bald tritt die Veränderung ein, daß die Vergrößerung der Diastole verschwindet und daß es nicht mehr zu einer vollkommenen Erschlaffung des Herzens kommt, und allmählich verbleibt das Herz in der Pause im halbkontrahierten Zustand und füllt sich nicht genügend, wobei dann die Größe der Pulswelle abnimmt. Früher oder später treten auch Störungen in dem normalen Zusammenarbeiten zwischen Herzkammer und Vorhöfen auf (Überleitungsstörungen), oft in der Weise, daß der Ventrikel nur eine Kontraktion ausführt, während die Atrien zwei ausführen, die von Straub und seinen Schülern näher studierte „Halbierung“ oder der Halbrhythmus.

Im folgenden Stadium vermindert sich die diastolische Erschlaffung immer mehr. Nach jeder Zusammenziehung erschlafft das Herz unvollkommener und gleichzeitig werden die Bewegungen unregelmäßiger und peristaltisch; einzelne Muskelfasern verkürzen sich früher und stärker als andere, einzelne Partien der Herzwand sind schlaff, während andere sich in voller Arbeit befinden. Es bestehen wahrscheinlich Koordinationsstörungen in der Ausbreitung der Erregung über die einzelnen Ventrikelabschnitte; bisweilen kontrahieren sich die rechte und linke Hälfte des Ventrikels wechselweise, so daß das Blut innerhalb des Herzens hin und hergeworfen wird und nur ein kleiner Teil in die Aorta gelangt. Schließlich bleibt die Diastole ganz aus, der blutleere Ventrikel bleibt in maximaler Kontraktion stehen und stirbt in dieser Stellung. Die Vorhöfe pulsieren noch, können sich aber nicht in den Ventrikel entleeren, ermatten schließlich und bleiben erweitert und blutüberfüllt stehen. Währenddem leidet das Allgemeinbefinden des Tieres nicht sonderlich, es springt umher und sieht ganz normal aus, ein Beweis dafür, in welchem Maße das Herz die Prädilektionsstelle der Wirkung ist. Erst nach einiger Zeit tritt der Tod des ganzen Organismus als notwendige Folge des Aufhörens der Zirkulation ein. O. Loewi hat in Versuchen an isolierten Froschherzen gefunden, daß die Gegenwart von Calcium von ausschlaggebender Bedeutung ist; wenn dieses Element fehlte, kam die typische Wirkung nicht zur Entwicklung.

Am *isolierten Säugetierherzen*, das, nach bekannter Methode in einer feuchten Kammer von Körpertemperatur vom Koronarsystem aus ernährt, lange Zeit, allerdings mit leeren Ventrikeln, fortarbeitet, fand man dieselbe Muskelwirkung wieder, die vom Froschherzen be-

kannt ist. Sobald Digitalisblut in den Koronararterien zirkuliert, fängt das Schlagvolum des Herzens an zuzunehmen, hauptsächlich durch die Verstärkung der Systole, zum Teil auch infolge der diastolichen Erweiterung. Wird der periphere Widerstand vermehrt, so tritt beim normalen Herzen bei einer gewissen Belastung Dilatation ein. Therapeutische Strophanthindosen setzen das Herz instand, einen größern Widerstand zu überwinden, ohne daß es dilatiert wird (Bijlsma und Roessing). Nach toxischen Dosen wird die Diastole nach einiger Zeit immer unvollkommener, die Systole zuletzt permanent, und das Herz steht in fest kontrahiertem Zustand still. Das Anfangsstadium der Digitaliswirkung ist der Herzarbeit sehr günstig, indem jede Zusammenziehung mehr Blut befördert als normalerweise. Diese Versuche geben einen guten Einblick in die Digitaliswirkung auf die Muskulatur des Herzens. Die zentrale Vagusreizung (Pulsverlangsamung) kann bei solcher Versuchsordnung natürlich nicht zum Vorschein kommen. Wenn das Herz in situ bei einem lebenden Tier arbeitet, entwickelt sich kein systolischer Stillstand, da das Tier in einem weit früheren Stadium stirbt.

Die ganze Digitaliswirkung ist die Folge einer Reaktion, die sich zwischen Zellbestandteilen und den Glykosiden abspielt. Daß ein, wenn auch geringer Teil derselben gebunden wird, geht aus Versuchen von Straub hervor, welche zeigen, daß eine Strophanthinlösung geschwächt wird, d. h. etwas von der wirksamen Substanz verliert, wenn sie eine Reihe Froschherzen passiert hat.

Beim *Menschen* können die durch Digitalis hervorgebrachten *Zirkulationsveränderungen* eingeteilt werden in das *therapeutische Stadium,* in welchem die Herzarbeit gesteigert ist, und das *toxische Stadium,* wo sie vermindert ist; zwischen beide ist oft eine *Übergangsperiode* eingeschoben. Diese verschiedenen Stadien sollen unten näher besprochen werden.

1. Die im *therapeutischen Digitalisstadium* zutage tretende Wirkung ist eine der wertvollsten, die die Heilkunst kennt. Die charakteristischen Kennzeichen dieses Stadiums sind *langsamer Puls* und *Vermehrung der aus dem Herzen ausgetriebenen Blutmenge,* zwei ganz verschiedene und sich eigentlich widersprechende, aber gemeinsam äußerst vorteilhafte Wirkungen. Die Herzhöhlen, speziell die muskelkräftigen Ventrikel, werden bei jeder Kontraktion besser entleert, jede Systole treibt eine größere Blutmenge aus dem Herzen heraus, das ganze arterielle System wird gefüllt, und gleichzeitig fällt der Druck in den Venen, weil der Abfluß in das entleerte Herz erleichtert ist. Die *Langsamkeit des Pulses* wirkt innerhalb gewisser Grenzen in derselben Richtung, denn während der langen Diastole gewinnt das Herz Zeit, sich

wieder ganz zu füllen. Es ist indessen leicht zu ersehen, daß nur eine mäßige Herabsetzung der Pulsfrequenz nützlich ist, denn nur eine solche kann von der vollständigeren Systole überkompensiert werden. Wird der Puls zu langsam, so wird, trotz der vollständigen Entleerung des Herzens, die beförderte Blutmenge, die das Produkt aus dem Volum jedes einzelnen Pulsschlages multipliziert mit der Anzahl der Kontraktionen pro Minute ist, abnehmen und der Blutdruck sinken. *Das Wesentliche im ersten Stadium ist also die Füllung des arteriellen und die Entlastung des venösen Systems, hervorgebracht durch eine vollständigere Systole in Verbindung mit einer mäßigen Verlängerung der Diastole*. Von dem richtigen Verhältnis zwischen diesen beiden Wirkungen hängt die Verbesserung der Zirkulation ab. Die Veränderung in der Blutverteilung tritt nur dann ein, wenn die Verhältnisse vorher zu ungunsten des Arteriensystems verschoben waren. Sind die Bedingungen, wie es bei der normalen Zirkulation der Fall ist, schon von vornherein optimale, so können sie von Digitalis nicht verbessert werden.

Eine andere Wirkung, die dem therapeutischen Stadium angehört, ist die *Regulierung der Herztätigkeit*, so daß arhythmische und ungleiche Schläge von regelmäßigen abgelöst werden. Die Ursache dieser therapeutisch wichtigen Wirkung ist nicht hinreichend bekannt (s. jedoch unter Vorhofflimmern S. 158).

2. *Übergangsstadium.* Gibt man höhere Dosen oder reicht man Digitalis länger als notwendig ist, um die bereits beschriebenen Wirkungen zu erreichen, so sinkt die Pulsfrequenz, beim Menschen z. B. bis auf 40, und die pro Minute beförderte Blutmenge und der Blutdruck nehmen ab, selbst wenn jede Zusammenziehung auch weiterhin viel Blut liefert. Oft beginnt die Systole jetzt weniger vollständig zu werden. Ein charakteristisches Symptom ist es, daß sogenannte Extrasystolen auftreten, schwache Zusammenziehungen, die oft nur hinreichen, die Klappen zu öffnen, aber keine fühlbare Pulswelle in den peripheren Arterien hervorbringen. Die Anzahl der Herzschläge wird infolgedessen größer als die Zahl der Pulsschläge in der A. radialis, ein wichtiges Symptom, weil es eins der am häufigsten und frühesten auftretenden Zeichen von Vergiftung ist. In der Regel ist das Übergangsstadium beim Menschen deutlich ausgebildet; zuweilen kann es von sehr kurzer Dauer sein, und das therapeutische Stadium geht dann unmittelbar über in das

3. *Toxische Stadium*, das durch raschen Puls eingeleitet wird. Bald stellen sich auch Unregelmäßigkeiten ein, die als eine *Schädigung des Reizleitungssystems und als Übererregbarkeit der Muskulatur des Herzens* gedeutet werden müssen: Atrien und Ventrikel arbeiten

außer Takt, hohe und niedrige Pulswellen wechseln, die Schläge können so rasch aufeinander folgen, daß das Herz sich in der Zwischenzeit nicht füllen kann, es wird nur wenig Blut aus dem Herzen herausgetrieben, trotz des raschen Pulses sinkt der Druck tief herab, und nach einem kürzeren oder längeren „Delirium cordis" bleibt das Herz in Diastole stehen.

Periphere Gefäße. Im ersten Stadium der Digitaliswirkung tritt bisweilen, aber keineswegs immer, eine Blutdrucksteigerung ein. Ob diese Steigerung, die man namentlich sieht, wenn der Druck von vornherein niedrig war, von der Herzarbeit oder von Arterienkontraktion abhängt, ist eine viel diskutierte Frage gewesen. Die Entscheidung war bei den höheren Tieren mit großen Schwierigkeiten verknüpft, weil man bei diesen darauf angewiesen war, nicht aus der direkten Beobachtung des isolierten Herzens, sondern aus Veränderungen der Pulsbeschaffenheit und des Blutdruckes, wobei sowohl Herz wie Gefäße eine Rolle spielen, seine Schlüsse zu ziehen. Um den Einfluß des Herzens rein hervortreten zu lassen, muß es unter Bedingungen gestellt werden, unter denen seine Leistung unabhängig von Volumveränderungen der Gefäße zum Ausdruck kommt. Dies ist jetzt auf verschiedene Arten verwirklicht worden. Bock erreicht, daß das Herz gegen einen konstanten Widerstand arbeitet, indem er alle aus dem linken Herzen führenden Gefäßstämme unterbindet mit Ausnahme der einen Karotis, von welcher aus ein System von Glasröhren das Blut in die Vena jugularis überführt; der ganze kleine Kreislauf wird unangetastet gelassen, ebenso die Koronarzirkulation des Herzens. Der arterielle Teil des großen Kreislaufs ist also durch starre Röhren gebildet, und jede Veränderung an Puls oder Blutdruck, die auftritt, kann nur in Änderungen der eigenen Arbeit des Herzens ihren Ursprung haben. Injizierte man Tieren, deren Herz auf diese Weise isoliert war, einen löslichen Digitalisstoff, so stieg augenblicklich der Blutdruck. Die Steigerung war bei von vornherein kräftig arbeitenden Herzen weniger bedeutend, bei schwachen und ermatteten Herzen dagegen sehr groß, z. B. von 29 bis 80 mm Quecksilber.

Neuere Untersuchungen zeigen indessen, daß die Digitaliswirkung sich auch auf die Arterien erstreckt. Sämtliche Digitalisstoffe rufen nach Gottlieb und Magnus im Tierexperiment Verengerung, speziell der Eingeweidearterien, und nach Loewi Erweiterung der Nierenarterien hervor, und namentlich tritt die Arterienkontraktion im Splanchnicusgebiet gleichzeitig mit der Herzwirkung ein. Bei Herzkrankheiten ist indes wahrscheinlich der Ventrikel das digitalisempfindliche Organ und die Verbesserung der Herzarbeit selber das Entscheidende. Das Kaliber der Koronararterien wird von therapeutischen

Dosen kaum verändert. Der Druck im **kleinen Kreislauf** wird nach Untersuchungen, die Tigerstedt und Mellin angestellt haben, von den gewöhnlichen Digitalis- und Strophantuspräparaten nicht beeinflußt.

Diuretische Wirkung. Anfangs wurden Digitalis und viele zu derselben pharmokologischen Gruppe gehörige Pflanzen bei Krankheiten die mit Hydrops verbunden waren, angewandt, ohne daß man dabei an eine Wirkung aufs Herz dachte. Ihre diuretische Wirkung ist indessen nur abhängig von ihrem Einfluß auf abnorme Zirkulationsverhältnisse. Beim gesunden Menschen erzeugen sie keine oder nur eine höchst unbedeutende Vermehrung der Diurese und wirken erst harntreibend, wenn sie an Stelle arterieller Ischämie und venöser Überfüllung in der Niere reichliche Füllung und raschen Blutstrom in den Nierenarterien hervorrufen und die venöse Stase aufheben. Das letzte Moment ist nicht nur für die Nierenvenen, sondern auch für die übrigen Venen von Bedeutung, denn je niedriger der Druck in ihnen ist, um so leichter saugen sie die Flüssigkeit aus dem umgebenden ödematösen Gewebe auf.

Das Zentralnervensystem. Abgesehen von Gefäßnerven- und Vaguszentrum, scheint das Zentralnervensystem von den Digitalisstoffen in therapeutischer Dosis nicht beeinflußt zu werden. Das unter andauerndem Gebrauche nicht selten auftretende Erbrechen ist jedoch wahrscheinlich zentralen Ursprungs. Nach größeren Mengen treten auch andere Hirnsymptome auf, wie Schwindel, Ohrensausen, Kopfschmerz, Delirien, allgemeine Schwäche und bei letalen Vergiftungen Krämpfe. — Die Magenstörungen, die bei sehr empfindlichen Patienten schon durch die ersten kleinen Gaben verursacht werden können, sind auf die unten zu erwähnende lokale Wirkung zu beziehen.

Die **Temperatur** steigt während des therapeutischen Stadiums an der Oberfläche des Körpers etwas an (0,5°) und sinkt ein wenig im Innern, beides ist eine Folge der Ableitung des Blutstromes nach den äußeren, der kühlen Luft ausgesetzten Körperteilen. Ansehnlicheres Sinken der Temperatur verursachen erst größere Dosen, die das Herz in das toxische Stadium überzuführen drohen.

Lokale Wirkung. Die meisten zur Digitalisreihe gehörenden Körper haben einen bitteren, brennenden Geschmack und lokalreizende Wirkung, auf welche bisweilen eine Lähmung der sensiblen Nervenendigungen folgt. Von den in D. purpurea vorkommenden Bestandteilen ist das Digitoxin das am meisten reizende, es erzeugt subkutan injiziert große Abszesse.

Digitalis hat eine **kumulative Wirkung.** Die Ursache dafür liegt, wie man annimmt, darin, daß die wirksamen Bestandteile sehr fest

an die giftempfänglichen Elemente des Herzens gebunden und langsam ausgeschieden werden. Bis zu einem gewissen Grade ist die Kumulation eine vorteilhafte Eigenschaft, die eine langanhaltende Wirkung. sichert. Was man nach gewöhnlichem klinischem Sprachgebrauch als kumulative Wirkung bezeichnet, ist indessen ein toxischer Zustand, der darin besteht, daß man nach längerem Gebrauch der therapeutischen Dosen plötzlich dem früher beschriebenen Übergangsstadium (zu langsamer, oft unregelmäßiger Puls), oder dem toxischen Stadium (sehr rascher, unregelmäßiger Puls) gegenüberstehen kann. In der Praxis sieht man diese kumulative Wirkung selten, und sie scheint mehr gefürchtet zu werden, als sie verdient. A. Fränkels Tierversuche zeigen, daß die Dosen, die eben hinreichend sind, eine deutliche Wirkung (verstärkter Herzschlag und langsamer Puls) hervorzurufen, ohne Gefahr wochenlang gegeben werden können. Erst wenn diese Dosen überschritten werden, treten nach einigen Tagen Vergiftungssymptome auf. Auch beim Menschen können, wie die kontinuierliche Digitalisbehandlung, die unten erörtert werden wird, bewiesen hat, kleine Dosen eine fast unbegrenzte Zeit hindurch gegeben werden, ohne daß eine kumulative Wirkung zu spüren ist.

Ausscheidung. Eine Aufnahme der Digitalissubstanzen erfolgt auch durch andere Organe als das Herz; nach intravenöser Injektion verschwindet der weitaus größte Anteil schon innerhalb 10—15 Minuten aus dem Blute (Gottlieb) und wird, jedenfalls bei Warmblütern, fast vollständig zerstört. Bei Kaninchen fanden Santesson und Ekström in den Fäzes nichts, im Urin nur etwa 1 % der subkutan oder intravenös injizierten Glykoside wieder.

Therapeutische Anwendung. Als das therapeutisch Wichtigste der Digitaliswirkung ist oben die reichliche Füllung des arteriellen Systems und die Entleerung der Venen bezeichnet worden. Hieraus folgt, daß *alle Zirkulationsstörungen, die von einer herabgesetzten Füllung der Arterien und einer Anhäufung des Blutes im venösen Teil des Kreislaufes begleitet sind, eine allgemeine Indikation für die Anwendung von Digitalis bilden.* Eine abnorme Blutverteilung dieser Art tritt schließlich bei fast jeder Behinderung des freien Laufes des Blutstromes ein, ob das Hindernis nun innerhalb oder außerhalb des Herzens liegt. Am besten wirkt Digitalis jedoch bei den rein kardialen Zirkulationsstörungen, weniger sicher, wo das Kreislaufhindernis in anderen Organen, z. B. Lungen und Nieren, liegt und das Herz nur sekundär leidet.

Das wichtigste Wirkungsfeld sind Herzinsuffizienz und Kompensationsstörungen, die durch *idiopathische Hypertrophie und Dilatation* sowie durch *Klappenfehler* verursacht sind. Hier wird Digitalis ge-

braucht, gleichgültig an welchem Orificium die Krankheit lokalisiert ist und ob sie in Insuffizienz oder Stenose oder beidem zugleich besteht, sobald die Kompensation ungenügend ist; es ist jedoch kontraindiziert, wenn eine zufriedenstellende Kompensation oder Überkompensation vorhanden ist. Die Indikationen sind also nicht abhängig von der speziellen Art oder dem Sitz des Klappenfehlers, sondern von dem Verhältnis der Füllung von Arterien und Venen. Die Verlängerung und Vergrößerung der Diastole saugt das Blut aus den überfüllten Venen in das Herz. Die langdauernde und kräftige Systole hebt die Stase im Herzen selber auf, preßt das Blut durch die verengten Ostien heraus, und die Regurgitation durch die insuffizienten Klappen nimmt ab, denn diese schließen besser, wenn der Querschnitt des Orificium durch eine vollständigere Zusammenziehung vermindert wird. Ist die Insuffizienz relativ, so kann sie, dadurch, daß die Dilatation des Herzens eingeschränkt wird, vollkommen aufgehoben werden.

Sehr häufig haben die Resultate eine erstaunlich lange Dauer; die Kompensation, die durch mehrtägige Digitalisbehandlung zuwege gebracht worden ist, kann Wochen, Monate oder Jahre anhalten. Die Erklärung dafür liegt in dem Umstand, daß die Digitaliswirkung in einen Circulus vitiosus eingreift. Die Zirkulation ist schlecht geworden, weil das Herz schwach ist, und die Herzschwäche wird ihrerseits wieder durch die schlechte Zirkulation vermehrt, denn das Organ, dessen Ernährung vor allen Dingen durch die Überfüllung des Herzens und die arterielle Blutarmut leidet, ist das Herz selber. Diese Kette, worin Ursache und Wirkung sich beständig gegenseitig verschlimmern, wird von Digitalis durchbrochen. Wenn das Herz entleert wird, wird die Überlastung, gegen die es mit häufigen, aber kraftlosen Kontraktionen gearbeitet hat, entfernt, der große, zur Atrophie disponierende Druck, der auf den Wänden geruht hat, wird aufgehoben, die verbesserte Ernährung, die mit dem Übergang des Blutes aus dem venösen in das arterielle System und der vermehrten Füllung des letzteren eintritt, kommt nicht nur andern Organen, sondern auch der eigenen Ernährung des Herzens zugute und setzt es instand, so stark zu hypertrophieren, daß seine erhöhte Muskelkraft dem Klappenfehler, vielleicht für lange Zeit, die Wage halten kann. Ist bereits spontan alles erreicht, was durch Hypertrophie erreicht werden kann, so kann Digitalis nichts mehr ausrichten. Daraus erklärt sich vielleicht, daß Digitalis am wenigsten Nutzen bei Aorteninsuffizienz bringt, denn dieser Klappenfehler ist derjenige, der sich spontan am besten kompensiert, er kommt daher erst unter Behandlung, wenn nicht mehr viel zu machen ist.

Gestützt auf neuere Untersuchungen über den Einfluß von Digitalis auf das *kardiale Reizleitungssystem* und auf verfeinerte klinische Analyse der bei Herzkrankheiten vorkommenden Arhythmien ist man in letzter Zeit bestrebt gewesen, zu strengeren Indikationen und Gegenindikationen für Digitalis zu gelangen. Nur einige der wichtigeren Resultate sollen hier kurz besprochen werden (s. Fig. 14).

Den Ursprung oder den Startplatz der normalen Reize verlegt man in die Gegend des pulsierenden Sinus, der Einmündungsstelle

Fig. 14. Skizze der Reizleitung. *A. D.:* Rechtes Atrium, *V. D.:* Rechter Ventrikel, *A. S.:* Linkes Atrium, *V. S.:* Linker Ventrikel. Nach Koch, schematisiert.

der großen Venen in den rechten Vorhof. Die von hier ausgehenden regelmäßigen Impulse, beim erwachsenen Menschen etwa 70 pro Minute, pflanzen sich auf die Atrien und von diesen auf die Ventrikel fort und bestimmen den normalen Rhythmus des Herzens.

Die vollständige Herzrevolution erfolgt also in drei, durch kurze Intervalle getrennten Absätzen (s. Fig. 15). Die Unregelmäßigkeit, wobei die glänzendsten Resultate erzielt werden können, ist das sogenannte *Vorhof-Flimmern*, das bei chronischen Herzerkrankungen, namentlich bei Mitralstenose, häufig vorkommt (Mackenzie). Das Atrium ist fast als gelähmt anzusehen und führt nicht die normalen Kontraktionen aus, sondern unregelmäßige, rasche oder flimmernde Bewegungen; dem Ventrikel werden unregelmäßige und zu häufige

Impulse gesandt, die von ihm mit entsprechenden Kontraktionen beantwortet werden („Pulsus irregularis perpetuus"). Dieser Zustand bildet eine besonders dankbare Indikation für Digitalis, das oft im Laufe von 24—48 Stunden die asystolischen Symptome beseitigt, selbst wenn die Ventrikelbewegungen nicht ganz regelmäßig werden. Auch Vagusreizung, z. B. durch Druck auf den Hals, kann für kurze Zeit den Ventrikel zum normalen Rhythmus zurückbringen. Die Digitaliswirkung kann jedoch kaum gleicher Natur sein, denn sie tritt auch ein, wenn der Vagus durch Atropin gelähmt ist. Man nimmt daher an, daß die günstige Wirkung darauf beruht, daß Digitalis die Leitung im His'schen Bündel herabsetzt oder es partiell blockiert, eine Deutung, in der nicht alle einig sind.

Fig. 15. Schema der inkompletten und kompletten Herzblockade. Reizleitung punktiert. *S.:* Sinus. *S-A.:* Leitung Sinus-Atrium. *A.:* Atriumkontraktionen. *A-V.:* Atrioventrikulärleitung. *V.:* Ventrikelkontraktionen. *Rad.:* Radialispuls.

Von besonderem Interesse sind weiter Störungen der durch das Atrioventrikulärbündel vermittelten Koordination zwischen Atrium und Ventrikel. Ist diese Leitung ganz unterbrochen, so erreichen die normalen Impulse den Ventrikel nicht, und dieser beginnt in seinem eignen automatischen Takt zu schlagen, d. h. beim Menschen ungefähr 30—40 Kontraktionen in der Minute. Man erhält also ein rasch arbeitendes Atrium und einen langsam arbeitenden Ventrikel. Diesen Zustand bezeichnet man als komplette Herzblockade. Ist das Atrioventrikulärbündel nicht völlig gesperrt, so werden die Ventrikelbewegungen zwar noch vom Atrium her dirigiert, aber ab und zu versagt die Leitung, was sich an einer Verlängerung des Intervalls zwischen Atrium- und Ventrikelkontraktion oder an einem Ausfall von mehr oder weniger Ventrikelkontraktionen zeigt — partielle Blockade (vgl. Fig. 15). Die Behandlung muß bei solchen Symptomen mit viel Kritik geleitet werden. Digitalis wirkt in toxischen Dosen (s. oben über das toxische Stadium) selbst hemmend auf die Reizleitung und

kann bei der partiellen Blockade die Überleitungsstörung noch weiter erhöhen. In der Regel macht man doch einen Versuch mit Digitalis, aber vorsichtig und unter genauer Kontrolle des Herzens; nehmen die Unregelmäßigkeiten zu, so gibt man die Behandlung sogleich auf. Mit einer kompletten Blockade kann ein Patient viele Jahre bei relativem Wohlbefinden leben, und es liegt dann kein Anlaß vor, Digitalis zu geben. Früher oder später tritt jedoch Insuffizienz ein, und es zeigt sich dann, was praktisch wichtig ist, daß sowohl Digitalis wie Strophanthus die Frequenz des automatisch schlagenden Ventrikels erhöhen kann. Man versucht also Digitalis; noch weitere Verlangsamung ist Kontraindikation.

Die als *Extrasystolen* (Fig. 16) bezeichneten Unregelmäßigkeiten im Herzrhythmus können sich bekanntlich in verschiedener Weise

Fig. 16. Schema der Extrasystolen. Reizleitung punktiert. *A:* Atriumkontraktionen. *A-V:* Atrioventrikulärleitung. *V:* Ventrikelkontraktionen. *Rad.:* Radialispuls. *E:* Extrasystole. Auf diese folgt, ebenso wie auf den normalen Herzschlag, eine refraktäre Periode, und der Ventrikel kontrahiert sich daher nicht auf den ersten vom Atrium kommenden Impuls.

äußern (z. B. als Pulsus bigeminus) und verschiedenen Ursprung haben. Digitalis kann selbst Extrasystolen hervorrufen, kann sie aber auch zum Verschwinden bringen. Vorsichtige Anwendung ist daher berechtigt.

Bei Herzdilatation und Kompensationsstörungen, die durch *Lungenemphysem* verursacht sind, ist Digitalis oft sehr wirksam.

Bei den obengenannten Krankheiten ist es die Regel, daß Digitalis bei niedrigem oder normalem arteriellem Druck zur Anwendung kommt. Es kann jedoch die Zirkulation auch da erleichtern, wo das Herz sich in der Arbeit gegen hohen Widerstand, z. B. *Arteriosklerose* und *chronischer Schrumpfniere*, erschöpft. Bei fortgeschrittenen Stadien der letzteren Krankheit kann Digitalis immer noch versucht werden, hat indessen meist wenig Erfolg; besonders dann nicht, wenn das Herz Sitz sklerotischer Veränderungen geworden ist, die es zu weiteren Anstrengungen unfähig machen.

Gegen *Herzschwäche während akuter Fieberkrankheiten* wird Digitalis oft verordnet; da die Wirkung langsam eintritt, muß die Behand-

lung zeitig beginnen und kann, besonders bei *Pneumonie*, sehr wohl indiziert sein, da die Hepatisation, die den Widerstand im kleinen Kreislauf erhöht, Überanstrengung und Dilatation des rechten Herzens herbeiführen kann. Bei der anfallsweise auftretenden *Tachykardie* ist Digitalis beinahe immer wirkungslos und von sehr unsicherem Einfluß bei *nervösen Palpitationen*. Als eine dankbare Indikation wird von Penzoldt die *Chlorose* aufgestellt, wenn Symptome von Herzschwäche oder Dilatation vorhanden sind und die Verdauung in Ordnung ist. Bei der Behandlung von *Beriberi* ist Digitalis ein unentbehrliches Mittel, wirksam gegen die die Krankheit begleitenden Palpitationen und gegen die Ödeme. Bei akuten Fällen, die mit bereits weit fortgeschrittener Herzinsuffizienz in Behandlung kommen, ist jedoch diese wie jede andere Therapie fruchtlos.

Kontraindikationen. Die Wirkung ist dadurch bedingt, daß das Herz imstande ist, vermehrte Arbeit zu leisten. Digitalis ist daher oft nutzlos, wenn die *Muskulatur stark degeneriert ist*, aber man soll es trotzdem in den meisten Fällen versuchen, denn sollte die Muskulatur sich den gesteigerten Anforderungen mit Digitalisunterstützung noch gewachsen zeigen und die Zirkulation sich bessern, so ist dies das wirksamste Mittel gegen ein Fortschreiten der Degeneration. *Gastrische Störungen* sucht man erst zu beseitigen, falls sie nicht Symptome schlechter Zirkulation sind; in solchem Falle ist wieder Digitalis die beste Behandlung. *Albuminurie* bildet keine Kontraindikation. Wird der Puls zu langsam (Übergangsstadium), so muß man sogleich mit Digitalis aufhören; dies gilt noch mehr für den Fall, daß rascher Puls und andere Vergiftungssymptome das toxische Stadium erkennen lassen. Es ist in diesen Fällen wie überhaupt bei der Digitalisbehandlung ernster Herzerkrankungen von der größten Wichtigkeit, daß das Herz geschont werde (strenge Bettruhe), und daß jede Muskelanstrengung, selbst jeder plötzliche Übergang in aufrechte Stellung vermieden werden, da Kollaps und Tod die Folge sein können.

Verordnungsweise. Digitalis wird bei Herzinsuffizienz gewöhnlich so verordnet, daß man einige Tage lang Dosen gibt, die 0,3—0,50 g Fol. Digit. täglich entsprechen, im ganzen 2—3 g. Die Wirkung tritt nach einigen Stunden ein, zeigt sich aber deutlich oft erst nach ein- bis zweimal 24 Stunden. Erreicht man mit diesen Mengen kein Resultat, so ist es vergeblich, mit der Darreichung fortzufahren; man läuft nur Gefahr, eine Vergiftung herbeizuführen. Nach kurzer Zeit kann ein neuer Versuch gemacht werden. Viele Fälle reagieren in der Weise, daß Digitalis zufriedenstellend zu wirken scheint, aber die Wirkung ist allzu kurz, und Dyspnoe, Ödeme usw. stellen sich nach 1—2 Wochen von neuem ein, um bei wiederholter Behandlung wieder

eine kurzdauernde Besserung zu zeigen. In solchen Fällen ist oft die *kontinuierliche Digitalisbehandlung* von Nutzen: man wartet die Verschlimmerung nicht ab, sondern fährt, wenn Kompensation und Besserung eingetreten ist, mit täglichen Dosen von 0,05—0,1—0,2 g, d. h. den niedrigsten Dosen, die imstande sind, die Wirkung aufrecht zu erhalten, fort. Man kann auch kurze Pausen einschieben, z. B. Digitalis jede zweite Woche oder die ersten drei Tage jeder Woche geben. Das häufigste Hindernis für die Fortsetzung der Behandlung auf unbestimmte Zeit sind Appetitlosigkeit, Übelkeit und Diarrhöe. Kumulative Wirkung ist selbst bei jahrelangem Gebrauch kaum zu fürchten, wenn die niedrigsten wirksamen Dosen angewandt werden. Die Voraussetzung ist natürlich, daß Befinden und Herz des Patienten unter ständiger Kontrolle bleiben.

Bemerkungen über die Präparate. Die Digitalisblätter enthalten nach Straub etwa 1 % Aktivglykoside. Ihre Stärke wechselt jedoch. Da chemische Methoden fehlen, bestimmt man den Wirkungswert am Frosch oder am Säugetier und hat mittels dieses pharmakologischen Maßstabes gefunden, daß die Inkonstanz und das Abnehmen der Wirksamkeit bei Aufbewahrung dadurch bedingt sind, daß die gewöhnliche Droge glykosidspaltende Enzyme enthält. Die frischen Blätter können im Lauf von 4—5 Tagen bis zu 24—34 % ihrer ursprünglichen Wirksamkeit verlieren (de Lind van Wijngaarden). Nach Focke zerstört man die Enzyme und macht die Blätter haltbar, indem man sie etwa 5 Stunden bei 65° trocknet und in gut geschlossenen Behältern aufbewahrt, eine Maßregel, die leicht durchzuführen und sehr zu empfehlen ist. In der Praxis sollten nur pharmakologisch geprüfte Blätter benutzt werden.

Von Wichtigkeit für die Praxis ist, daß die Digitalisglykoside sich untereinander verschieden verhalten, sowohl in bezug auf die Zeit bis zum Eintritt der Wirkung als auch auf ihre Dauer. Das Digitoxin ist nicht nur der am stärksten wirkende Digitalisstoff, sondern auch derjenige, der im Herzen am festesten gebunden wird und am langsamsten verschwindet. Es ist daher das Digitoxin, das die Schuld an der kumulativen Wirkung hat, eine bei zweckentsprechender Anwendung sehr vorteilhafte Eigenschaft. Die weniger giftigen Glykoside wirken rascher, aber weniger anhaltend. Sie ergänzen einander also, und therapeutisch am wertvollsten sind Präparate, in denen alle drei vorhanden sind. Diese Forderung wird von den *pulverisierten Blättern* und von der *Tinktur* erfüllt, die zugleich den Vorzug haben, haltbar zu sein. Die Blätter halten sich jahrelang, wenn sie in der oben erwähnten Weise behandelt sind, und was die Tinktur anbelangt, so fand Joachimoglu, daß sie, im Keller aufbewahrt, noch nach

1 Jahr ihre volle Stärke hatte, während sie bei Zimmertemperatur 20 % in 3 Monaten verlor. Blattpulver und Tinktur sind also als die besten Präparate zu betrachten. Das vielgebrauchte *Infus* enthält die milderen Glykoside, aber nur wenig von dem unlöslichen (mit Hilfe der Extraktivstoffe aber übertretenden) Digitoxin. Ein ernster Nachteil ist die geringe Haltbarkeit. Schon nach wenig Tagen ist das gewöhnliche Infus von Mikroorganismen erfüllt und ein erheblicher Teil der Wirksamkeit verloren. Zusatz von 10 % Spiritus ist zu empfehlen; der Geschmack wird verbessert und die Haltbarkeit erhöht.

Es stehen ferner eine große Zahl fabrikmäßig hergestellter Präparate zur Verfügung, die mit der Begründung empfohlen werden, daß sie die Glykoside ohne die überflüssigen oder den Magen reizenden Ballaststoffe (Saponine) darstellten, und daß sie nicht kumulativ wirkten; letzteres ist indes, wie oben erwähnt, ein zweifelhafter Vorzug. Die meisten dieser Präparate scheinen wenig oder kein Digitoxin zu enthalten; diejenigen, die im Handel in gebrauchsfertigen sterilen Lösungen zu haben sind, können zur Injektion in Fällen von akutem Herzkollaps gebraucht werden, aber für die allgemeine interne Anwendung sind also die pulverisierten Blätter und die Tinktur die zweckmäßigsten Präparate und zugleich die billigsten.

Was oben über Wirkungen und Anwendung gesagt ist, gilt für die ganze Digitoxingruppe, aber speziell für Digitalis purpurea. Über die übrigen zur Gruppe gehörenden Pflanzen von therapeutischer Bedeutung ist folgendes hinzuzufügen:

Strophanthus.

Viele Strophanthusarten sind vermutlich seit undenklichen Zeiten in Afrika und im indisch-malayischen Archipel als Pfeilgifte im Gebrauch gewesen. In Europa sind sie erst nach Livingstones Entdeckungsreisen bekannt geworden. Der Drogenhandel lieferte lange Zeit inkonstante Ware verschiedenster Abstammung, weshalb große Unsicherheit bezüglich des therapeutischen Wertes und der wirksamen Bestandteile geherrscht hat. Zurzeit sind folgende drei Arten genauer bekannt und in Benutzung: Offizinell in den Pharmakopöen sind die Samen von S. Kombe, S. hispidus und S. gratus. Aus den ersteren isolierte schon 1870 Fraser ein amorphes und später Heffter und Sachs ein kristallinisches Strophanthin. Auch in S. hispidus kommt ein amorphes Strophanthin vor. Diese drei Glykoside sind nahe miteinander verwandt und außerordentlich wirksam. Aus S. gratus stellte Arnaud 1888 eine gut kristallisierende Substanz dar, die er Oubaïn nannte; später ist sie von Thoms genauer untersucht worden, der ihr

den Namen Gratus-Strophanthin gab. Es wirkt auf das Herz in der gleichen Richtung, aber schwächer als die obengenannten Glykoside.

Die *Indikationen* sind dieselben wie für Digitalis, doch ist Digitalis ein weit sichereres Mittel, hat eine länger anhaltende Wirkung und kann keineswegs ganz durch Strophanthus ersetzt werden, wenn man auch hier und da Fälle trifft, die am besten auf dieses Mittel reagieren. Der wesentlichste Vorzug liegt in der rascheren Wirkung, die es bei *Herzkrankheiten* nützlich machen kann, die Behandlung mit Strophanthus einzuleiten, um sie mit Digitalis fortzusetzen. Auch bei *Herzschwäche während fieberhafter Krankheiten* ist die rasch eintretende Wirkung vorteilhaft.

Bei Herzkrankheiten ist Strophanthin auch in Form intravenöser Injektionen angewandt worden, es kann schon nach wenigen Minuten den Puls verbessern. Diese Methode scheint hauptsächlich bei besonders bedrohlichen Fällen von Herzschwäche, wo man die langsamen Erfolge der internen Behandlung nicht abwarten darf, am Platze zu sein. Es sind jedoch nach solchen Injektionen Todesfälle vorgekommen. Dies muß dazu auffordern, mit der intravenösen Applikation eines so wirksamen Mittels, wie das Strophanthin, sehr vorsichtig zu sein, und es ist die chemische Einheitlichkeit und die Möglichkeit, das Präparat leicht identifizieren und auf seine chemische Reinheit prüfen zu können, ein dringendes Erfordernis.

Scilla maritima.

Scilla, schon der frühesten ägyptischen Medizin bekannt, von Hippokrates angewandt und jahrhundertelang ein höchst angesehenes Antihydropikum, ist in den letzten Jahrzehnten ganz in den Hintergrund getreten. Nach den neuesten Untersuchungen zu Unrecht. Das von Stoll und Suter jetzt isolierte kristallinische *Scillaren* steht an Wirksamkeit — jedenfalls im Tierexperiment — hinter keinem der vielen Glykoside der Digitalisgruppe zurück (Markwalder, Okushima 1922). Als Besonderheit mag erwähnt werden, daß die Kumulationsfähigkeit des Herzens gegen Scilla relativ gering ist, geringer noch als gegen Strophanthin (doch ist daran zu erinnern, daß dies kein unbedingter Vorteil ist, vgl. S. 155). Mit diesen Erfahrungen stimmen die von Mendel und anderen gemachten klinischen Erfahrungen überein, daß Scilla bei Asystolie ein sehr beachtenswertes Mittel ist, das sich selbst bei digitalisresistenten Fällen als nützlich erweisen kann, und daß sie lange Zeit hintereinander, ohne daß sich toxische Symptome einstellen, gebraucht werden kann. In sehr großen Dosen ruft Scilla Erbrechen hervor und wird wie andere Emetika als Expektorans, namentlich bei *Bronchitis im Kindesalter*, angewandt.

Präparate und Dosen.

Folia Digitalis, Fingerhutblätter. Länglich-eiförmige, netzartig geäderte, mit Flaumhärchen besetzte, rund gekerbte Blätter von Digitalis purpurea (Scrophulariaceae), wildwachsend im westlichen Europa. *Innerl.* 0,05—0,2 pro dosi, 0,2—1,0 pro die (im ganzen 2,0—4,0), als Pulver etwa 0,15 mehrmals täglich. Ist der Darmkanal zu empfindlich, so gibt man etwa 30 ccm 1 proz. Infus als Klysma, zweimal täglich nach vorausgehendem Reinigungsklistier.

Tinctura Digitalis, *innerl.* 30—40 Tropfen dreimal tägl. Dos. max. 1,5. Haltbares Präparat.

Digitoxinum cristallisatum (Merck), farblose, in Alkohol lösliche, in Wasser unlösliche Kristalle. *Innerl.* 0,00025 pro dosi, zweckmäßig in Tabletten zu je $^1/_4$ mg, wovon bis 4 Stück am Tage zu nehmen, nach jedem Milligramm ist eine mehrtägige Pause zu machen.

Verodigenum, Tabletten zu etwa 0,8 mg Reinsubstanz, 0,1 g. Fol. Digitalis entsprechend, *innerl.* 3 Tabletten täglich. Von Krehl als ein gutes und auch vom Magen aus rasch wirkendes Präparat empfohlen.

Digalenum. Wässerige Lösung mit Zusatz von Glyzerin. *Innerl.* 1 ccm dreimal tägl. *Intravenös* oder *intramuskulär* 1—2 ccm pro dosi.

Digipuratum. Lösung oder Tabletten; 1 ccm oder 1 Tablette je 0,1 Fol. Digitalis entsprechend.

Digifolinum, Lösung oder Tabletten. 1 ccm oder 1 Tablette je 0,1 Fol. Digitalis entsprechend.

Diginorginum, Lösung, *innerl.* 10—25 Tropfen dreimal tägl.

Digitalis-Dispert, Tabletten und Suppositorien, 3—6 mal tägl. eine Tablette, 1—3 mal tägl. ein Zäpfchen.

Dialysate (Golaz, Bürger). Vermittels Dialyse dargestellte, bitter schmeckende Flüssigkeiten, an Stelle des Infuses empfohlen. 1 g soll etwa 1 g frischen oder 0,2 g getrockneten Blättern (Maximalgabe) entsprechen, wonach die Dosen einzurichten sind.

Semen Strophanthi. Kleine, lanzettliche, behaarte, gelbe bis gelbbraune Samen von Strophanthus gratus, im tropischen Afrika heimisch.

Tinctura Strophanthi. *Innerl.* 10 Tropfen dreimal tägl. Dos. max. 0,5.

Strophanthinum, Ouabain, Gratus-Strophanthin, $C_{30}H_{46}O_{12} + 9\,H_2O$. Farblose quadratische Tafeln von bitterem Geschmack, löslich in 100 Teilen Wasser bei gewöhnlicher Temperatur. *Innerl.* Dos. max. **0,001**. *Intravenös* bis zu $^1/_2$ mg.

Strophanthinum amorphum (Boehringer). Leicht lösliches, weißes Pulver. Wird in zugeschmolzenen Glasampullen, die 1 ccm einer Lösung von 1 : 1000 = 1 mg enthalten, in den Handel gebracht. *Intravenös* $^1/_2$ mg. Intravenöse Strophanthininjektionen dürfen nicht angewandt werden, solange der Patient unter Einwirkung anderer Digitalis- oder Strophanthuspräparate steht.

Bulbus Scillae. In Streifen geschnittene, gelbweiße oder rötliche Zwiebelschalen von Urginea (Scilla) maritima (Liliaceae), Mittelmeerländer. *Innerl.* 0,30 als Pulver dreimal tägl.

Scillarenum. Tabletten, *innerl.* 1 Tabl. 1—4 mal tägl., auch größere Dosen werden vertragen. Lösung, *innerl.* 15 Tropfen, 1—4 mal tägl., auch mehr. Ampullen zu 1,1 ccm (= 0,00017 Reinsubstanz, *intramuskulär* oder *intravenös* $^1/_2$—1 Ampulle mit demselben Vorbehalt, wie er für intravenöse Strophanthininjektionen gilt.

Tinctura Scillae. 1,0—2,0 3—4 mal tägl.

Oxymel Scillae. *Innerl.* $^1/_2$ Teelöffel auf einmal als Expektorans für Kinder.

Herba Adonidis; getrocknete Blätter und Blüten von A. vernalis, eine in Mitteleuropa heimische Ranunculacee. *Innerl.* als Infus 4,0—8,0 : 200, 1 Eßlöffel 4—6mal täglich.

Herba Convallariae majalis, Maiglöckchen (Smilaceae). *Innerl.* versucht als Infus 4,0—6,0 : 200,0, 1 Löffel mehrmals tägl.

Cymarinum. Der Fluidextrakt der kanadischen Hanfwurzel, Apocynum Cannabinum ist in Nordamerika seit Jahren gegen Herzkrankheiten in Gebrauch. Ein jüngst dargestelltes kristallinisches Glykosid, Cymarin, hat nach Impens alle die charakteristischen Herzwirkungen und scheint sich zuweilen durch eine hervorragende diuretische Wirkung auszuzeichnen. *Intramuskulär* 0,3—1,0 mg einmal täglich in kurzen, beispielsweise 6tägigen Perioden. *Innerl.* nur kleine Einzelgaben (größere rufen leicht Übelkeit hervor), z. B. 0,3 mg, 1—2 mg pro die. Subkutan nicht zu verwenden (lokalreizend).

21. Kampferarten.

Kampfer sind aromatische Verbindungen, die aus vielen ätherischen Ölen ausgeschieden werden, wenn die flüchtigen Bestandteile, worin sie aufgelöst sind, verdampfen. Die meisten finden sich nur in geringer Menge und werden bei Gelegenheit in dem über ätherische Öle handelnden Kapitel erwähnt werden. Nur einige wenige werden im großen dargestellt und finden Anwendung in der Medizin. Die wichtigsten sind der *gewöhnliche Kampfer* ($C_{10}H_{16}O$) und das *Menthol* ($C_{10}H_{20}O$). Der *Borneokampfer,* Borneol ($C_{10}H_{18}O$), der in kristallinischem Zustand in älteren Stämmen von Dryobalanops Camphora (Dipterocarpeae) vorkommt und künstlich aus dem gewöhnlichen Kampfer hergestellt werden kann, ist im südlichen Asien ein angesehenes Volksmittel.

Gewöhnlicher Kampfer, Japankampfer.

Der gewöhnliche Kampfer oder Japankampfer wird aus dem Holz und den Blättern des Kampferbaumes, Cinnamomum Camphora (Lauraceae), durch Destillation mit Wasser hergestellt.

Wirkungen. Die resorptiven Kampferwirkungen erstrecken sich im wesentlichen auf das Zentralnervensystem und die Zirkulation.

Große Kampferdosen wirken auf das **Zentralnervensystem,** beim Menschen speziell auf das Gehirn, in der Weise, daß zunächst Exzitationserscheinungen auftreten, oft auch Schweißausbruch und vermehrte Diurese, später Mattigkeit und Schlaf, zuletzt tiefe Bewußtlosigkeit, die von Konvulsionen und heftigen epileptiformen Krämpfen begleitet sein kann; selbst nach sehr großen Dosen endet die Vergiftung dank dem raschen Übergang des Kampfers in ungiftige Verbindungen (s. unten), beinahe stets mit Heilung. Bei anderen warmblütigen Tieren zeigt das Vergiftungsfeld ungefähr dieselbe Form wie beim Menschen.

Tierversuche beweisen, daß Kampfer einen stimulierenden Einfluß auf die **Zirkulation** besitzt. Selbst wenn man die Krämpfe, die größere Dosen verursachen, dadurch ausschließt, daß man das Versuchstier curarisiert, zeigen sich dauernd periodische Steigerungen des Blutdrucks; an diesen trägt teils die Gefäßkontraktion, die durch Erregung des verlängerten Markes zustande kommt, die Schuld, teils werden die Herzkontraktionen verbessert (wahrscheinlich Wirkung auf die Muskulatur), denn Kampfer bewirkt eine deutliche Erhöhung des Blutdrucks auch in tiefer Narkose, wo die Gefäßnervenzentren gelähmt sind, und eine von diesen ausgehende Gefäßverengerung ausgeschlossen erscheint. Versuche am isolierten Säugetierherzen führten zu dem Resultat, daß zwar am regelmäßig und gut arbeitenden Herzen keine ausgesprochene Wirkung zu spüren war; wenn die Herztätigkeit dagegen, wie es bei diesen Versuchen bisweilen geschehen kann, nicht ordentlich in Gang kommt, sondern nur schwache, flimmernde Bewegungen auftreten, so stellen sich bei Zuleitung von kampferhaltigem Blut beinahe immer regelmäßige und kräftige Kontraktionen ein (Seligmann und Gottlieb). Froschherzen, die durch verschiedene Gifte fast gelähmt sind, werden durch Kampferdämpfe wieder zum Pulsieren gebracht. Analoge Resultate erhielten Fröhlich und Pollak mit isolierten Rattenherzen. Diese Experimente stimmen gut mit der klinischen Erfahrung überein, welche lehrt, daß Kampfer unter normalen Verhältnissen weniger Einfluß hat, aber ein wertvolles Mittel bei Herzschwäche ist.

Gestützt auf Versuche mit isolierten Froschherzen, meint Wieland, daß diese Resultate vielleicht keine echte Herzwirkung darstellen, sondern physikalisch-chemischer Natur sind. Der Kampfer wirkt als Gegengift auf die Art, daß er an die Oberfläche des Herzens adsorbiert wird und das dort gebundene Gift (Ermüdungsstoffe oder andere Gifte) verdrängt („adsorptive Verdrängung“). Als Stütze für diese Anschauung wird angeführt, daß auch andere oberflächenaktive Stoffe, z. B. Tierkohle, dieselbe Wirkung wie Kampfer haben.

Auf die überlebende **glatte Muskulatur** des Darmes, der *Gallenblase*, der *Bronchien* und der *Arterien* wirkt Kampfer lähmend; der Angriffspunkt ist die Muskulatur selbst. Anders verhält sich der *Uterus*, der mit Steigerung der Automatie und Tonuszunahme reagiert (Wiechowski und Stroß).

Die **Respiration** wird durch Kampfer verlangsamt, gleichzeitig wird aber jeder Atemzug so viel tiefer, daß das Respirationsvolum pro Minute zunimmt. Bei Fieber wirken größere Kampferdosen *temperaturherabsetzend.*

Die typischen Wirkungen lassen sich nicht allein durch innerliche Anwendung oder Injektionen herbeiführen, sondern auch durch Inhalation von Kampferdämpfen (Heubner).

Lokale Wirkungen. Äußerlich bringt Kampfer auf intakter Haut Rötung und eine Reizung, die sich bei längerer Anwendung zur Entzündung steigern kann, hervor, im Munde einen brennenden, würzigen Geschmack, der von Kältegefühl und Salivation gefolgt ist, im Magen in kleinen Dosen ein angenehmes Wärmegefühl, in größeren Dosen stärkere Reizsymptome. Kampfer ist *antiseptisch*, hemmt die amöboiden Bewegungen der weißen Blutkörperchen und wirkt der Fäulnis und fermentativen Spaltung entgegen.

Schicksal im Organismus, Resorption und Ausscheidung. Kampfer wird von der intakten Haut, von Schleimhäuten und von dem subkutanen Gewebe aus aufgenommen, aber die Resorption ist wegen seiner Schwerlöslichkeit in Wasser großen Unregelmäßigkeiten unterworfen. In Öl gelöst, ins subkutane Gewebe injiziert, wird er leichter und rascher aufgenommen als vom Darmkanal aus. Nach sehr großen Dosen entweicht ein Teil unverändert durch die Lungen (Kampfergeruch der Expirationsluft); die Hauptmenge wird nach Schmiedebergs und H. Meyers Untersuchungen, nachdem sie zuerst in das Oxydationsprodukt Kampferol umgewandelt worden ist, durch die Nieren als α- und β-Camphoglykuronsäure, die den Urin reduzierend machen, ausgeschieden. Die rasche Bildung dieser ungiftigen Verbindungen erklärt die Flüchtigkeit der Wirkung. Vermutlich erfolgt dieser Entgiftungsprozeß nicht bei allen gleich leicht, denn die individuelle Reaktion scheint verschieden zu sein. Man hat Vergiftungssymptome schon nach innerlichen Dosen von 1,2 g gesehen. In der Regel wird jedoch, wie die moderne Pneumoniebehandlung lehrt, diese Dosis sogar subkutan mehrmals täglich ohne Nachteil vertragen. Die Toleranz wird durch Zustände, wo die Oxydation gehemmt ist (schwere Herzinsuffizienz), oder die notwendige Glykuronsäure nicht zur Verfügung steht (Inanition, Diabetes), herabgesetzt.

Der gewöhnliche Kampfer dreht den polarisierten Lichtstrahl nach rechts. In einzelnen ätherischen Ölen findet sich eine Form, die eine entsprechende Linksdrehung besitzt, während der *synthetische Kampfer*, dessen Darstellung im großen aus Terpentinöl nach vielen mißglückten Versuchen jetzt gelungen ist, optisch inaktiv ist. Nach Joachimoglus an Tieren und Bakterienkulturen angestellten Untersuchungen können alle drei Formen als pharmakologisch gleichwertig angesehen werden. Das synthetische Präparat ist 1926 in die Ph. Germ. aufgenommen.

Therapeutische Anwendung. Kampfer wird als *Stimulans für das Herz und die Atmung bei Fieberkrankheiten* und bei *narkotischen Vergiftungen* gebraucht. Bei allen Kollapszuständen muß er so zeitig wie

möglich gegeben werden, denn wenn die Zirkulation schon sehr schwach ist, wird er nicht in genügender Menge resorbiert.

In der neuesten Zeit wendet man Kampfer bei *Pneumonie* nicht nur als Stimulans bei Herzschwäche und vasomotorischer Lähmung an, sondern unter der Voraussetzung einer spezifischen Wirkung auf die Infektion (das Wachstum der Pneumokokken hört in einer Kampferlösung von 1 : 1000 auf) in sehr großen Dosen gleich vom Beginn der Krankheit an. Es wird angegeben, daß man oft lytischen Temperaturfall im Lauf von 3—4 Tagen erreicht. Von Leo werden intravenöse Injektionen von gesättigter wässeriger Kampferlösung vorgeschlagen.

Kampfer wird ferner bei *Bronchitis* angewandt, um die Aushustung des Sekretes zu befördern. Bei *Tuberkulose* ist chronische Kampferbehandlung empfohlen worden. Als prophylaktisches und kuratives Mittel gegen *Peritonitis* nach Bauchoperationen hat man Injektionen von Kampferöl in die Bauchhöhle versucht.

Von alters her hat man den Kampfer als Antaphrodisiakum angesehen („camphora per nares, castrat odore mares"), und auch jetzt findet er noch ab und zu Verwendung als Sedativum bei *Reizzuständen der Harn- und Geschlechtsorgane, z. B. häufigem Nisus* bei *Cystitis* und *schmerzhaften Erektionen* bei *Gonorrhöe.*

Äußerlich dient Kampfer als Bestandteil verschiedener populärer Linimente zu Einreibungen oder zu Umschlägen bei vielen verschiedenen Affektionen, *Neuralgien, rheumatischen Schmerzen, Entzündungen, Kontusionen* usw.

Infolge der Unlöslichkeit des Kampfers in Wasser erfolgt die Resorption nicht mit der bei akuten Kollapszuständen oft wünschenswerten Sicherheit und Schnelligkeit. Diesem Übelstande abzuhelfen, ist der Zweck der synthetischen, löslichen Präparate, *Cardiazol, Hexeton* und *Coramin.* Sie haben im Tierversuch die typischen zentralen Kampferwirkungen gezeigt (Hildebrandt, Schoen, Stross). Entsprechende Ergebnisse haben klinische Versuche gehabt. Der Vorteil ist also, daß die Wirkung sehr rasch eintritt, bei intravenöser Injektion momentan.

Die durch Oxydation von Kampfer dargestellte *Kampfersäure,* $C_{10}H_{16}O_4$, wirkt erregend auf die Atmung und erzeugt hohen Blutdruck, ist wenig giftig und verursacht bei Tieren erst in sehr hohen Dosen Krämpfe. Schon nach mäßigen Dosen wird die Schweißsekretion eingeschränkt oder unterdrückt. Die Ursache hierfür ist nicht bekannt; ein peripherer Einfluß auf die Drüsennerven, ähnlich wie beim Atropin, scheint nicht vorzuliegen. Die Wirkung tritt oft etwas langsam ein, hält aber länger an als die anderer schweißunterdrückender Mittel. Auch beim Menschen erweist sich die Kampfersäure als wenig giftig (Tagesdosen von 6 g werden ohne Beschwerde ertragen).

Menthol.

Menthol oder Menthakampfer kommt in dem gewöhnlichen, aus der Mentha piperita gewonnenen Pfefferminzöl vor, in weit größerer Menge jedoch in dem ätherischen Öl der chinesischen und japanischen Mentha arvensis, und ist in Ostasien schon jahrhundertelang ein geschätztes Arzneimittel gewesen, während seine Anwendung in Europa nur wenige Jahrzehnte zurückdatiert.

Wirkungen. Reibt man die *Haut* mit Menthol ein, so bemerkt man augenblicklich ein erfrischendes Gefühl von Kälte, das nach 10 bis 15 Minuten einem leichten Prickeln und Brennen Platz macht. Goldscheider erklärt die Wirkung so, daß Menthol die kälteempfindenden Nervenendigungen reizt. Auch die wärmeempfindenden Nerven werden von der Wirkung betroffen, dann an Stellen, wo die Wärmeempfindlichkeit physiologisch größer ist als die Kälteempfindlichkeit, überwiegt die Hitzeempfindung. Wenn man an einzelnen Stellen, z. B. an Stirn und Schläfen, anfangs nur Kälte empfindet, so beruht dies darauf, daß die „Kältenerven" hier in der Überzahl sind. Das Kältegefühl wird von einer Hyperästhesie für Kälte begleitet, so daß Körper von gewöhnlicher Temperatur an der behandelten Stelle als abnorm kühl empfunden werden. Die Veränderung der Temperaturempfindung wird von einer anästhesierenden, schmerzstillenden Wirkung begleitet, die sich jedoch nur auf die dicht unter der Haut gelegenen Nerven erstreckt.

In alkoholischer Lösung wirkt Menthol stark *antiseptisch.* Es ist weit weniger giftig als gewöhnlicher Kampfer und wirkt resorptiv weniger erregend als vielmehr lähmend auf das Zentralnervensystem, speziell das verlängerte Mark. Wie Kampfer, ruft auch Menthol Erhöhung des Blutdruckes hervor und wird im Urin mit Glykuronsäure gepaart, ausgeschieden.

Therapeutische Anwendung. Menthol ist in Form der sogenannten Migränestifte ein beliebtes Mittel gegen *Migräne* und *Gesichtsschmerzen,* speziell Supraorbitalneuralgie, wo es oft vorübergehende Linderung bringen kann. Ebenfalls äußerlich wird es als *juckenstillendes* Mittel angewandt und vermindert die Sekretion bei *Schnupfen.* Innerlich ist es oft von Nutzen bei *Kardialgie* und *Erbrechen.* Als Darmantiseptikum ist Menthol bei *Sommerdiarrhöen* benutzt worden; große Dosen zeigen sich bisweilen sehr nützlich bei hartnäckigem *Hautjucken.*

Präparate und Dosen.

Camphora, *Kampfer,* $C_{10}H_{16}O$. Weiße, durchscheinende, zähe Massen von kristallinischer Struktur und erfrischend aromatischem Geruch. Er ist wenig

löslich in Wasser, leicht löslich in Alkohol und Äther, sowie in fetten und ätherischen Ölen. *Innerl.* 0,05—0,3 in Pulvern, die in Wachs- oder Paraffinpapier eingepackt werden. Subkutan bei Pneumonie s. unter Ol. camphoratum forte.

Vinum camphoratum, 2% Kampfer. *Innerl.* 1—2 Teelöffel mehrmals tägl.

Oleum camphoratum, 10% Kampfer. *Subkutan* bei Kollaps und Herzschwäche, 1 Pravazspritze alle 10—15 Min. *Äußerl.* zu Einreibungen.

Oleum camphoratum forte, 20% Kampfer. Anw. wie das vorhergehende. Bei Pneumonie subkutan große Dosen, z. B. 10 ccm (= etwa 2 g Kampfer) zweimal täglich die ersten Tage. Auch größere Dosen, z. B. 10 g Kampfer täglich, hat man angewandt.

Tinctura opii benzoica enthält 1% Kampfer; s. Opium.

Spiritus camphoratus. *Innerl.* 10—30 Tropfen mehrmals tägl.

Spiritus saponato-camphoratus,

Linimentum saponato-camphoratum und

Linimentum ammoniato-camphoratum werden zu Einreibungen verwendet.

Auch *Emplastrum saponatum*, Seifenpflaster, ein mild wirkendes Hautirritans und „zerteilendes Mittel", sowie *Emplastrum fuscum camphoratum* und *Unguentum cerussae camphoratum* enthalten Kampfer.

Cardiazolum, Pentamethylentetrazol, chemisch verwandt mit Kampfer, weiße, wasserlösliche Kristalle. Tabletten und Ampullen. *Innerl.* 0,1 mehrmals tägl. *Intramuskulär* und *intravenös* 1 Ampulle oder 20 Tropfen 10proz. Lösung, im Notfall 2—3mal im Lauf einer Stunde. Für Säuglinge ein Viertel, für ältere Kinder die Hälfte dieser Dosen.

Hexetonum, Methylisopropylzyklohexenon, mit Kampfer isomere, wasserklare Flüssigkeit von charakteristischem Geruch und bitterem Geschmack, schwer löslich in Wasser, durch Zusatz von Natriumsalicylat löslich gemacht. *Intramuskulär*, Ampullen zu 2,2 ccm, enthaltend 0,2 g. *Intravenös*, Ampullen zu 1,2 ccm, enthaltend 0,01 g; man hat auch bis zu 0,05 g gegeben (langsame Injektion).

Coraminum, helles, dickflüssiges, fast geruchloses Öl, leicht löslich in Wasser. *Innerl.* 40—50 Tropfen einer 25proz. wäßrigen Lösung. *Subkutan* und *intravenös* 1 ccm der gleichen Lösung 2—3mal tägl.

Pericholum ist eine Kombination von Cadechol mit Papaverin (0,1 : 0,03), die bezweckt, die Wirkung beider Mittel auf die glatte Muskulatur zu vereinigen; angewandt bei Angina pectoris. *Innerl.* 1 Tabl. 3mal tägl.

Acidum camphoricum, Kampfersäure, $C_8H_{14}(COOH)_2$, farblose Kristallblättchen, schwer in Wasser löslich. *Innerl.* 1,0—2,0 in Stärkekapseln am Abend, 1—1$^1/_2$ Stunde bevor der Schweiß einzutreten pflegt.

Camphora monobromata, Monobromkampfer, $C_{10}H_{15}BrO$. Farblose, nadelförmige, wie Kampfer riechende Kristalle, unlöslich in Wasser, leicht löslich in Äther und Chloroform. *Innerl.* 0,1—0,3. Wurde unter der Voraussetzung eingeführt, daß er eine stärkere sedative Wirkung auf die Urogenitalorgane habe, scheint aber nicht anders zu wirken als Kampfer.

Mentholum, Menthol, $C_{10}H_{19} \cdot OH$. Farblose, glänzende Prismen von Pfefferminzgeruch und kühlendem Geschmack, wenig löslich in Wasser, leicht löslich in Alkohol, Äther und fetten Ölen. *Innerl.* 0,3—1,0 mehrmals tägl. *Äußerl.* gegen Jucken 2—10proz. Lösung in Spiritus oder Öl. Gegen Schnupfen wird das pulverisierte Menthol, mit Talk gemischt (1 : 50), geschnupft. *Migränestifte* sind geschmolzenes Menthol, oft mit etwas Thymol und Kampfer vermischt, in Form von Stangen oder Stiften gegossen.

Coryfinum, Koryfin, Äthylglykolsäureester des Menthols. Farblose, nach Menthol riechende Flüssigkeit. *Äußerl.* wie Menthol gegen Migräne und Schnupfen.

Zusatz zur Gruppe des Kampfers: Moschus und Castoreum.

Moschus ist ein Sekret, das beim Männchen des in den hochgelegenen Bergländern Zentralasiens lebenden Moschustieres (Moschus moschiferus) in einem zwischen Nabel und Geschlechtsteilen liegenden Beutel abgesondert wird. Es enthält einen sehr stark riechenden Stoff, dessen chemische Natur unbekannt ist. Mehrere Pflanzen, z. B. die bei uns wildwachsende Frühjahrspflanze Adoxa moschatellina und Malva moschata, riechen nach Moschus, ebenso das in weißen Nadeln kristallisierende Trinitrobutyltoluol $C_6H(NO_3)_3CH_3C_4H_7$, das in den Parfümerien synthetisch dargestellt und unter dem Namen künstlicher Moschus verwendet wird.

Moschus galt früher als das mächtigste aller Exzitantien und wurde bei allen Kollapszuständen als letzte Zuflucht verordnet. Experimentelle Untersuchungen geben keinen Anhaltspunkt dafür, daß ihm in dieser Richtung besondere Wirkungen zukämen, und er wird jetzt äußerst selten als Exzitans angewandt, namentlich noch bei Bronchitis und lobulärer Pneumonie im Kindesalter. *Moschus* bildet eine dunkelbraune, salbenartige oder körnige, bröcklige, fettartige Masse; sehr häufig verfälscht. *Innerl.* 0,3—0,6, für Kinder 0,05—0,2 stündlich oder zweistündlich in Pulvern. *Tinctura Moschi. Innerl.* 20—50 Tropfen auf einmal.

Castoreum ist das Präputialsekret des Bibers (Castor Fiber), das beim Männchen wie beim Weibchen in großen Behältern, die in das Praeputium penis et clitoridis münden, abgesondert wird. Der Inhalt besteht hauptsächlich aus einer harzartigen Substanz „Castoreumresinoid". Der eigentümliche Riechstoff ist unbekannt, und dasselbe ist mit den Wirkungen der Fall. Castoreum wurde früher oft, jetzt jedoch nur noch selten als „Antispasmodikum" bei Neurosen, speziell Hysterie, angewandt. Das früher offizinelle *Castoreum, Bibergeil*, besteht aus birnförmigen, paarweise zusammenhängenden, runzligen Beuteln, die eine dunkelrotbraune harzartige Masse umschließen. *Innerl.* 0,1—0,5. *Tinctura Castorei; innerl.* 20—50 Tropfen.

22. Gruppe des Pikrotoxins.

Pikrotoxin ist der hervorragendste Repräsentant einer Gruppe stickstofffreier, außerordentlich giftiger, in chemischer Hinsicht sehr wenig bekannter Pflanzenstoffe, die beim Menschen wie bei allen Tieren heftige, vom verlängerten Mark ausgehende Konvulsionen hervorrufen. Pikrotoxin kommt in den Früchten von Anamirta Cocculus (Menispermaceae), einer Kletterpflanze, die in Ostindien heimisch ist, vor. Die wichtigsten von den übrigen zur selben Gruppe gehörigen Substanzen sind das *Coriamyrtin* aus der Coriaria myrtifolia (Coriariaceae, Mittelmeerländer), das *Cicutoxin* (Boehm), der giftige Bestandteil des Wasserschierlings, Cicuta virosa, und das *Oenanthotoxin* (Pohl) in der giftigen Rebendolde, Oenanthe crocata. Auch die bekannte Zierpflanze *Buxus sempervirens* (Buchsbaum) enthält ein ähnliches Krampfgift. Verwandte Wirkungen hat ferner das *Samandarin*, eine stickstoffhaltige Base im Hautsekret des Salamanders (Faust).

Pikrotoxin.

Wirkungen. Fructus Cocculi, die sogenannten Kokkelskörner, sind wiederholt dem Bier, wahrscheinlich zur Verstärkung des bitteren Geschmacks, zugesetzt worden und haben mehrere letal verlaufende Vergiftungen verursacht. Die charakteristischen Symptome bestehen in überaus heftigen Krämpfen von sehr unregelmäßigem Aussehen, überwiegend heftigen Konvulsionen in den Extremitäten, aber auch tonischer Rigidität im Masseter und kurzen Tetanusanfällen, während welcher der Körper bald in Opisthotonus-, bald in Emprosthotonusstellung gehalten wird. Tierversuche zeigen, daß diese Krämpfe teilweise auf einer erhöhten Reflexerregbarkeit des *Rückenmarks* beruhen, daß sie aber hauptsächlich ihren Ursprung im *verlängerten Mark* haben. Es treten auch regelmäßig andere Symptome von Erregung des verlängerten Markes auf; infolge von Erregung des Atemzentrums wird die *Atmung* frequent, der *Puls* wird langsam infolge zentraler Vagusreizung, und der *Blutdruck* steigt, da sich die Gefäße auf Grund einer gleichen Wirkung auf das Gefäßnervenzentrum zusammenziehen.

Beim Menschen können die *Hirnsymptome*, erst Unruhe, dann Bewußtlosigkeit, vorherrschen und die Krämpfe sich erst kurz vorm Tode einstellen. Im übrigen ist die Wirkung bei allen Tierarten im wesentlichen gleich und erhält namentlich bei Fröschen ein eigenartiges und besonderes Gepräge durch das Auftreten von allerhand bizarren, krampfhaften Bewegungen, wie Drehbewegungen, Rollen und Rückwärtsgehen.

Therapeutische Anwendung. Pikrotoxin ist bisweilen mit ermutigendem Erfolg bei *Chorea* und *Krämpfen bei Kindern* versucht worden und scheint, was man nach den beschriebenen Wirkungen nicht erwarten sollte, bei *Epilepsie* in einzelnen Fällen nützlich zu sein; es kann aber auch ausgesprochene Verschlimmerung hervorrufen und ist deshalb mit großer Vorsicht zu gebrauchen.

Cicutoxin

wirkt, da es schwer löslich und schwer resorbierbar ist, langsam, aber wenn die Resorption erst stattgefunden hat, womöglich noch heftiger als das Pikrotoxin. Vergiftungen ereignen sich, indem der große, hohle Wurzelstock von *Cicuta virosa*, der durch horizontale Scheidewände in mehrere Räume geteilt ist und Ähnlichkeit mit einer Selleriewurzel hat, gelegentlich gegessen wird. Die Symptome bestehen in Erbrechen, langdauernder Bewußtlosigkeit und den heftigsten, oft mit dem Tode endenden Konvulsionen.

Präparate.

Pikrotoxinum, $C_{30}H_{34}O_{13}$. Farblose, sehr schwer in Wasser, leichter in Alkohol lösliche Kristallnadeln von unangenehmem, intensiv bitterem Geschmack. *Innerl.* für Kinder 0,0005—0,002, für Erwachsene 0,001—0,003 2—3mal täglich in Lösung oder Pillen nach der Mahlzeit.

23. Purinkörper (Gruppe des Coffeïns).

Coffeïn und die andern Substanzen, die in diesem Kapitel behandelt werden sollen, haben Anspruch auf Interesse einerseits als wertvolle Arzneimittel, anderseits, weil ähnliche Verbindungen im

tierischen Organismus vorkommen, zu dessen wichtigsten stickstoffhaltigen Stoffwechselprodukten mehrere von den nächsten Verwandten des Coffeïns, z. B. Xanthin und Harnsäure, gehören. Die Konstitution dieser Körper ist durch eine Reihe berühmter Arbeiten von Emil Fischer klargestellt worden, der sie alle miteinander von einem Kern, *Purin* genannt, dessen Formel unten wiedergegeben ist, abgeleitet hat. Aus Purin entstehen eine ganze Reihe anderer Körper dadurch, daß O- oder Aminogruppen an den in untenstehender Formel mit geraden Zahlen (2, 4, 6 und 8) bezeichneten Stellen eintreten, während an den mit ungeraden Nummern bezeichneten Alkoholradikale CH_3, C_2H_5 usw. eintreten.

```
(1)   (6)                      (1)    (6)                        (1)      (6)
N  =  CH                       HN—CO                             CH3N—CO
|      |                       |      |                          |        |
(2)   (5)   (7)                (2)   (5)   (7)                   (2)     (5)   (7)
HC    C—NH      (8)            OC    C—NH       (8)              OC      C—NCH3     (8)
||    ||     \                 |     ||      \                   |       ||      \
(3)   (4)   (9)  >CH           (3)   (4)   (9)  >CH              (3)     (4)    (9)  >CH
N——C——N  /                     HN——C——N  /                       CH3N—C———N  /

     Purin.                    2. 6. Dioxypurin                  1. 3. 7. Trimethylxanthin
                                  = Xanthin.                          = Coffeïn.
```

Aus obenstehender Formel sieht man, daß Coffeïn Trimethylxanthin ist. Von Dimethylxanthinen können je nach den verschiedenen Plätzen der Methylgruppen 3 verschiedene existieren, die unter den Namen *Theobromin* (3. 7. Dimethylxanthin), *Theophyllin* (1. 3. Dimethylxanthin) und *Paraxanthin* (1. 7. Dimethylxanthin) bekannt sind.

Wirkungen. Die Wirkungen des **Coffeïns** erstrecken sich auf das Zentralnervensystem, die quergestreiften Muskeln mitsamt dem Herzen und die Nieren.

Auf das **Zentralnervensystem** wirkt Coffeïn erregend. Beim Menschen haben kleine Dosen (0,1—0,2) eine belebende und schlafvertreibende Wirkung, ein Einfluß, der im täglichen Leben benutzt wird, wo coffeïnhaltige Getränke vorzugsweise am Morgen genossen werden, um die letzten Reste der Schläfrigkeit zu vertreiben, und nach reichlichen Mahlzeiten, um die Müdigkeit, die die Verdauungsarbeit begleitet, zu bekämpfen. Nach Kraepelin erleichtern Kaffee und Tee die Ideenassoziationen und die Auffassung von Sinneseindrücken. Sie wirken also auf ganz dieselben psychischen Funktionen wie der Alkohol, aber in entgegengesetzter Richtung, ein Verhältnis, das gleichfalls längst empirisch erkannt und benutzt worden ist. Große Coffeïndosen (0,5—1,0) erzeugen beim gesunden Menschen frequenten und gespannten Puls, Unruhe, Aufregung und Angstgefühl, begleitet von starkem Herzklopfen, Ohrensausen, Flimmern vor den Augen, Rauschzustände, Delirien und Tremor, der in Konvulsionen übergehen kann. Während beim Menschen wesentlich das Hirn von Coffeïn

affiziert wird, ist bei Tieren das Rückenmark der Teil des Nervensystems, der hauptsächlich angegriffen wird. Die Reflexerregbarkeit wird gesteigert, es treten Krämpfe auf und nach großen Dosen heftiger Tetanus. Der Tod tritt durch Asphyxie während eines Krampfanfalls (inspiratorischer Stillstand des Brustkorbes) oder infolge zentraler Lähmung ein.

Das Kontraktionsvermögen und die Leistungsfähigkeit der **quergestreiften Muskeln** nehmen zu. Aus U. Mossos Ergographuntersuchungen geht hervor, daß Coffein, namentlich bei den von vornherein ermüdeten Versuchsindividuen, die Hubhöhen steigert. Dies deutet auf eine Einwirkung auf die kontraktile Substanz selber. Dazu kommt der begünstigende Einfluß des Coffeïns auf motorische Vorgänge im Zentralnervensystem. Nach Dresers Versuchen mit dem Gastrocnemius des Frosches wird die absolute Kraft des Muskels schon nach kleinen Dosen stark vermehrt. Daß wirklich eine Reaktion des Coffeïns mit Muskelsubstanz eintritt, zeigt schon die bekannte Tatsache, daß in vitro das Coffeïn den flüssigen Inhalt des Sarkolemms zur Koagulation bringt. Legt man frisch ausgeschnittene, noch lebende Muskelfibrillen in eine schwache Coffeïnlösung, so verkürzen sie sich augenblicklich, verlieren ihre Struktur und erstarren wie in kochendem Wasser. Dieselbe Wirkung kann man am lebenden Tier verfolgen; injiziert man einem Frosch (Rana temporaria) ein paar Tropfen Coffeïnlösung in die Lymphsäcke, die die Muskulatur des Ober- und Unterschenkels umgeben, so werden die Muskeln, sobald sie von der Lösung erreicht werden, starr, die Extremität wird in der Stellung, in der sie bei der Injektion festgehalten wurde, fixiert, und das freigelassene Tier springt mit einem steifen Bein umher. Dies ist eine Säurekontraktur. Coffeïn erzeugt nämlich nach Rießer und Neuschloß sowohl eine Vermehrung des Laktacidogenzerfalles als eine Aufhebung des Restitutionsprozesses. Es kommt also zu einer Säureanhäufung im Muskel. (Über Laktacidogen und Muskelkontraktion s. unter Veratrin, S. 138.) Die Coffeïnstarre wird durch verschiedene Substanzen und durch Lokalanaesthetika (Novokain) verhindert, nicht wegen eines eigentlichen Antagonismus, sondern weil sich unschädliche Komplexverbindungen bilden (Schüller). Sind größere Dosen injiziert, so tritt allmählich eine Steifheit des ganzen Körpers auf; dies ist jedoch eine resorptive Wirkung, eine vom Zentralnervensystem ausgehende tonische Kontraktion und also von ganz anderer Natur als die lokale Reaktion (Secher und Bock).

Die **Zirkulation** wird in komplizierter Weise beeinflußt. Die von verschiedenen Forschern (Hedbom, Santesson, Bock, Cushny, Sollmann) gefundenen Resultate lassen sich kurz in folgender Weise

wiedergeben: Coffeïn steigert die absolute Kraft des Herzens ebenso wie die der Skelettmuskeln, so daß das Herz in den Stand gesetzt wird, einen größeren Widerstand zu überwinden, aber im Gegensatz zu Digitalis bewirkt es keine Vergrößerung der diastolischen Erweiterung. Diese wird im Gegenteil nach toxischen Dosen verringert, weil die systolische Starre des Muskels einer Erschlaffung und Füllung des Herzens während der Herzpause widerstrebt. Die Pulsfrequenz wird in zwei Richtungen beeinflußt, nämlich durch zentrale Vaguserregung — Verlangsamung — und durch Erregung des Muskels oder der reizbildenden Nervenapparate des Herzens selbst — Beschleunigung. Beim Menschen sieht man nach kleinen Dosen die erste Wirkung, nach großen Dosen meist raschen Puls. Auch die Gefäße werden in doppelter und entgegengesetzter Weise beeinflußt, indem Erregung des Gefäßnervenzentrums zur Verengerung, namentlich im Splanchnicusgebiet, führt, während periphere Einwirkung auf die Gefäßwände Erweiterung namentlich der Arterien der Nieren (s. unten), des Hirns und des Herzens hervorbringt. Besonders wertvoll ist die Erweiterung der Koronararterien, weil die Ernährung und Arbeit des Herzens dadurch befördert wird.

Die **Respiration** wird von Coffeïn gleichzeitig mit der Steigerung der Reflexerregbarkeit beschleunigt und verstärkt.

Eine in praktischer Hinsicht sehr wichtige Wirkung üben das Coffeïn und verwandte Körper auf die **Nieren** aus. Es ist eine alte Erfahrung, daß sich nach Genuß von Kaffee und Tee oft eine lebhafte Diurese einstellt, viel größer als nach der genossenen Wassermenge zu erwarten wäre. Mit v. Schröder (1886—87) hat man eine Zeitlang den Angriffspunkt des Coffeïns ausschließlich in das sezernierende Nierenepithel verlegt, das zu einer vermehrten Tätigkeit angespornt werden sollte. Später hat Loewi (1905) gezeigt, daß Coffeïn eine ausgesprochene Wirkung auf die Nierengefäße hat, und zwar im erweiternden Sinne; nach intravenösen Coffeïninjektionen nimmt das Volumen der Niere zu, und als Zeichen einer raschen Zirkulation nimmt das durch die Nierenvenen zurückkehrende Blut eine hellere, beinahe arterielle Farbe an. Diese Versuche machen es wahrscheinlich, daß die vermehrte Urinabsonderung, jedenfalls teilweise, einer lebhafteren Durchströmung zuzuschreiben ist. Eine mehr passive Rolle wird den Nieren von A. Ellinger (1923) zugewiesen, der gefunden hat, daß das Coffeïn das Wasserbindungsvermögen der Serumeiweißkörper herabsetzt. Dies wird vermutlich zwei Folgen haben: erstens eine verstärkte Filtration in den Glomerulis und zweitens eine verminderte Rückresorption von Wasser in den Kanälchen, beides in der Richtung einer vermehrten Diurese wirkend.

Schicksal im Organismus. Nur ein kleiner Teil passiert den Körper unverändert und wird als Coffeïn durch die Nieren ausgeschieden. 20—30% kommen im Urin als Purinverbindungen von unbekannter Natur zum Vorschein, und der Rest wird wahrscheinlich im Körper vollständig zersetzt. Nach dem Genuß von Tee und Kaffee kann nach 2 Stunden Coffeïn im Urin nachgewiesen werden, und die Ausscheidung dauert ca. 12 Stunden. Schnellere Zerstörung bei chronischer Aufnahme findet nicht statt (Friedberger, Okushiura).

Aus der Reihe der *Dimethylxanthine* unterscheidet sich das **Theobromin,** das zusammen mit Coffeïn in den Kakaobohnen (Schokolade) vorkommt, vom Coffeïn insofern, als die Wirkung auf das Zentralnervensystem ganz oder fast ganz aufgehoben ist, während die Wirkung auf Muskeln, Herz, Koronararterien und Diurese vorhanden sind, letztere sogar stärker und sicherer als bei Coffeïn. **Theophyllin,** auch *Theocin* genannt, das bereits 1888 von Kossel in den Teeblättern nachgewiesen wurde, aber erst in den letzten Jahren durch synthetische Darstellung zugänglich geworden ist, wirkt noch intensiver, ungefähr doppelt so stark, auf die Nieren wie Theobromin, besitzt aber das Zentralnervensystem erregende Eigenschaften und kann in großen Dosen bei Menschen wie Tieren Krämpfe hervorrufen. *Paraxanthin* hat ebenfalls starke diuretische Wirkung, kann sich aber nicht mit Theophyllin messen.

Therapeutische Anwendung. Coffeïn wird als Herzstimulans bei Insuffizienzsymptomen im Verlaufe *chronischer Herzkrankheiten* angewandt, oft gleichzeitig oder abwechselnd mit Digitalis. Es kann den Blutdruck heben und den Puls verbessern, bisweilen auch regulierend wirken, vermag aber in dieser Hinsicht Digitalis keineswegs zu ersetzen. Bei *akuter Herzschwäche* im Verlaufe *fieberhafter Krankheiten*, z. B. *Pneumonie*, bei *Lungenödem* und *weit fortgeschrittenen Asystolien* können subkutane Injektionen großer Dosen einen ausgezeichneten Erfolg haben. Infolge seiner Wirkung auf Zirkulation, Respiration und Großhirn ist Coffeïn indiziert bei *Vergiftungen* mit narkotischen Giften, z. B. Morphin oder Opium, Chloroform, Äther, Chloral und Alkohol. Es wird subkutan oder in Form von Tee und Kaffee (schwarz) verabreicht. Eine häufige Indikation gibt die typische *Migräne* ab. Die Anfälle werden von Coffeïn oder noch besser Coffeïn + Antipyrin in der Regel gelindert und bisweilen vollständig abgeschnitten, wenn das Mittel bald nach Beginn der Schmerzen gegeben wird. Der vollentwickelte Anfall wird weniger beeinflußt. Die Wirkung steht vielleicht mit der Erweiterung der Hirnarterien in Verbindung.

Theobromin oder die Doppelverbindungen mit Natriumsalicylat (Diuretin), von Gram in die Therapie eingeführt, und Natriumacetat

(Agurin), die beide besser als das reine Theobromin resorbiert werden, sind mächtige Diuretika, die in Fällen, wo pathologische Wasseransammlungen vorhanden sind, die Diurese bis auf viele Liter pro Tag steigern können. Sie entfalten ihre beste Wirkung bei Ödemen bei *Herzkrankheiten* und können oft auch da eine reichliche Diurese hervorrufen, wo selbst Digitalis versagt; freilich erlebt man auch das Umgekehrte. Bei *Angina pectoris* bringen mäßige, durch längere Zeit gegebene Dosen oft gute Linderung (Erweiterung der Koronararterien); dasselbe gilt von verschiedenen, die Arteriosklerose begleitenden, wahrscheinlich auf Gefäßverengerung beruhenden Symptomen, z. B. Kopfschmerz und intermittierendes Hinken. Auch bei dem im Verlauf *chronischer Nierenkrankheiten* auftretenden Hydrops sind die Theobrominverbindungen oft wirksam und vermehren die vorhandene Albuminurie selten. Bei andern Krankheiten, z. B. Pleuritis, Peritonitis, Leberkrankheiten, ist die Wirkung unsicher.

Theophyllin (Theocin) ist das wirksamste aller bisher bekannten harntreibenden Mittel und wirkt sehr rasch (nach einigen Stunden), aber die Diurese läßt bald nach, sowie das Mittel ausgesetzt wird. Leider ist die erregende Wirkung auf das Zentralnervensystem schon mehrfach in Form heftiger epileptiformer Krämpfe zutage getreten (ein letaler Fall nach einer Tagesdosis von 1,6 g). Es ist daher notwendig, bei Gebrauch dieses Mittels die Vorsicht walten zu lassen, die unten angegebene Maximaldosis pro die nicht zu überschreiten und es immer nur 1 Tag lang zu gebrauchen, am besten abwechselnd mit Theobrominpräparaten. Unangenehme und nicht seltene Nebenwirkungen, die dem Theobromin und Theophyllin anhaften, sind starke Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen und Durchfall, die Magensymptome sollen durch 0,02—0,03 Eucain. lactic. 4—5 mal tägl. gelindert werden.

Von großer praktischer Bedeutung ist es, daß die obenerwähnten Diuretika, wie mehrere Forscher gezeigt haben, nicht nur Wasser entfernen, sondern daß auch die absolute *Ausscheidung von Salzen im Urin* stark zunimmt. Dies ist für die Dauer der Wirkung von großer Wichtigkeit. Die Hydropsflüssigkeit hat wie das Blut eine konstante Konzentration, einem Gefrierpunkt von —0,56° oder einer 0,91proz. Chlornatriumlösung entsprechend, d. h. jedes Gramm Salz bindet 100 bis 110 g Wasser. Wenn nur Wasser ausgeschieden würde und die Salze zurückblieben, so würde der Organismus, der immer bestrebt ist, die normale Konzentration zu wahren, sich wie ein hygroskopischer Körper verhalten; sobald die Wirkung des gegebenen Mittels vorbei wäre, würde das per os zugeführte Wasser festgehalten werden, bis die Salze wieder dieselbe Wassermenge hätten wie vorher, und die

Ödeme würden rasch wiederkehren. Hieraus folgt auch, daß durch eine kochsalzarme Diät die Wirksamkeit der harntreibenden Mittel unterstützt und dem Auftreten von Ödemen entgegengearbeitet wird.

Präparate und Dosen.

Coffeïnum, Coffeïn (Theïn), $C_8H_{10}N_4O_2 + H_2O$, weiße, seidenglänzende, bitterschmeckende Kristalle, löslich in 80 Teilen kalten Wassers. *Innerl.* als Diuretikum 0,1 mehrmals tägl., bei Migräne 0,1—0,2 oder: Coffeïni 0,1, Antipyrini 1,0 D. ad caps. amylac. 1—2 Kapseln bei Beginn des Anfalls. Dos. max. **0,5**.

Coffeïnum natrio-salicylicum, Mischung von Coffeïn und Natriumsalicylat; weißes, leicht in kaltem Wasser lösliches Pulver. Bei akuter Herzschwäche 0,2 subkutan aller 2 Stunden. Dos. max. **1,0**.

Theobrominum, Theobromin, $C_7H_8N_4O_2$. Weißes, schwer lösliches Pulver. *Innerl.* 0,5 pro dosi, 3,0—5,0 pro die.

Theobrominum natrio-salicylicum, *Diuretin,* Doppelverbindung von Theobrominnatrium und Natriumsalicylat; weißes, sehr leicht in Wasser lösliches Pulver von süßlichem, laugenartigem Geschmack. *Innerl.* **0,5—1,0** 3—6mal tägl. in Stärkekapseln oder gelöst in Aqu. Menth. piperit. Bei Angina pectoris wird empfohlen 0,5—0,6, 3mal tägl. während 2—3 Wochen.

Calcium-Diuretin, Ca an Stelle von Na, hat nicht den unangenehmen Geschmack des gewöhnlichen Diuretins. Weißes, schwer lösliches Pulver. *Innerl.* 0,5—1,0, 3mal tägl.

Theobrominum natrio-aceticum, Agurin. Weißes, leicht lösliches Pulver von salzähnlichem, bitterem Geschmack; das Präparat bezweckt, die möglichen Nebenwirkungen der Salicylsäure zu vermeiden. *Innerl.* 1,0 3mal tägl.

Theacylon, Acetylsalicoyltheobromin, schwer lösliches, fast geschmackloses Kristallpulver. *Innerl.* 3,0—5,0 tägl.

Theobrylum (Allyltheobromin-Lithiumbenzoat). In Lösung (30 Tropfen enthalten 0,1) und in Ampullen zu 2 ccm, 0,2 enthaltend. *Innerl.* 10—20 Tropfen 3mal tägl. oder öfter, *intramuskulär* oder *subkutan* 1—2 ccm, 1—2mal tägl. In dringenden Fällen hat man dieselbe Dosis *intravenös* gebraucht.

Theophyllinum (*Theocin*), $C_7H_8N_4O_2$, synthetisch dargestelltes Theophyllin. Farblose, in Wasser schwer lösliche Kristalle. *Innerl.* 0,2, 3—4mal tägl. Maximaldosis **0,5** pro die **1,5**.

Theophyllinum natrio-aceticum, Theocinum-natrio-aceticum, farblose Kristalle. *Innerl.* 0,3—0,5, 3mal tägl. Wird in Wasser gelöst und in kleinen Portionen nach den Mahlzeiten genommen. Vorläufige Maximaldosis **1,5** pro die.

Euphyllinum, Theophyllin-Äthylendiamin; weißes, leicht lösliches Pulver. *Innerl.* 0,1—0,2 3—4mal tägl. *Intravenös* bei bedrohlichen stenokardischen Anfällen, Angina pectoris, Herzblock, Ampullen à 10 ccm, 0,48 E. enthaltend; langsam injizieren.

Kaffee und Tee.

Die Bedeutung der coffeïnhaltigen Pflanzen ist sehr groß. Die Blätter der chinesischen Teepflanze (*Thea chinensis*), die Samen des afrikanischen Kaffeebusches (*Coffea arabica*) und des zentralamerikanischen Kakaobaumes (*Theobroma cacao*) werden auf der ganzen Erde verwendet und gehören zu den wichtigsten Genußmitteln der Menschen. In Südamerika sind die sogenannte Guarana aus den coffeïnreichen Früchten von *Paullina sorbilis* bereitet, und

die Blätter von *Ilex Paraguagensis*, die unter dem Namen Paraguaytee ihren Weg bis in unsere Kolonialwarenläden gefunden haben, hoch geschätzt. Die Rothäute Nordamerikas bereiten ihren Tee aus den Blättern von *Ilex Cassine* und die Volksstämme des tropischen Westafrika haben ihre Coffeïnpflanze in der *Cola acuminata*, deren Samen, die bekannten „Kolanüsse", sogar die Rolle des Geldes übernommen haben. Neuerdings ist Coffeïn in geringer Menge in der Meerzwiebel (Scilla maritima) und in einer südamerikanischen Rinde von unbekannter Herkunft (2,7% nach Perrot und Rouhier, 1926) nachgewiesen worden, aber sonst ist alles Suchen nach Coffeïn in andern Pflanzen als diesen, die seit uralter Zeit als Genußmittel gedient haben, vergebens gewesen. Man steht hier also vor der interessanten Tatsache, daß wilde, auf der niedrigsten Kulturstufe stehende Volksstämme ganz unabhängig voneinander unter allen den Pflanzen, die die Erdoberfläche bedecken, mit unfehlbarer Sicherheit, allein von den Wirkungen geleitet, die wenigen, die Coffeïn enthalten, herauszufinden und zu benutzen gewußt haben. In Europa wachsen keine coffeïnhaltigen Pflanzen wild, aber als Kaffee und Tee ungefähr um die Mitte des 17. Jahrhunderts von Osten her eingeführt wurden, wurden sie trotz vieler Einwendungen, u. a. daß Kaffee die Frauen steril mache, und trotz des gewöhnlichen Widerstandes der Geistlichkeit gegen alles Neue, rasch populär. Zur Verteidigung wurde schon damals wie so oft später angeführt, daß das neue Genußmittel den Alkoholverbrauch einschränke: „Wenn Kaffee und Tee keinen andern Nutzen hätten, so bliebe doch der, daß die Trunkenheit, die bis dahin so verbreitet war, ziemlich aus der Mode gekommen ist. Jetzt können unsere Frauen und Töchter zehn Visiten am Vormittag machen und doch ganz nüchtern nach Hause kommen" (Holberg 1748).

Die Teeblätter enthalten durchschnittlich 2% Coffeïn und bis 10—12% Gerbsäure; ihr Aroma rührt von einem in geringer Menge vorhandenen ätherischen Öl und von Stoffen her, die durch schwache Erwärmung und Gärung, der die frischen Blätter unterworfen werden, gebildet werden. In den Kaffeebohnen findet sich 0,6—2%, durchschnittlich 1,2% Coffeïn, 5—6% Gerbsäure, sowie Eiweiß, Zucker und fettes Öl. Beim Brennen der Bohnen bilden sich empyreumatische Stoffe, die sich durch Destillation als ein braunes Öl, dessen Zusammensetzung nicht vollkommen bekannt ist, gewinnen lassen. Die coffeïnfreien Destillate, die Valeriansäure, Furfuralkohol, Pyridin und Phenole enthalten, vergrößern beim Menschen das Volumen der in der Zeiteinheit ein- und ausgeatmeten Luft, indem sie die Atmung frequenter machen, und erzeugen leichte Exzitation und Unruhe. Auch bei Tieren, die durch größere Alkoholdosen gelähmt sind, wird die Atmung verbessert. Die aromatischen Bestandteile unterstützen also die Wirkung des Coffeïns.

Chronische Tee- und Kaffeevergiftungen sind bei übertriebenem Gebrauch nicht selten. Ein Teil der Symptome, die in Palpitationen und Angst, Tremor, Unruhe, Schlaflosigkeit und „Nervosität" bestehen, rühren von den aromatischen Substanzen und hauptsächlich vom Coffeïn her, von dem eine gewöhnliche Tasse Kaffee 0,1—0,15 g enthält, während Appetitlosigkeit, Dyspepsie, kardialgische Schmerzen und Obstipation den Gerbsäuren zur Last fallen.

Auf die *Kolanüsse* wurde die Aufmerksamkeit erst durch Berichte gelenkt, daß die Neger Westafrikas die Kolanüsse als unentbehrliches Genußmittel benützten, das sie instand setzte, mit Leichtigkeit die größten Strapazen, Wüstenwanderungen in brennender Sonne u. dgl. auszuhalten. Diese Lobpreisungen fanden Widerhall in Europa und ließen zahlreiche Präparate entstehen. Kola-

wein, Kolakakes usw., die jedoch kaum andere Wirkungen als Coffeïn haben, das in den vielgenannten „Nüssen“ nicht frei, sondern als Glykosid, *Kolanin*, vorhanden ist, welches leicht zu Coffeïn und Gerbsäure gespalten wird.

24. Hydrastisalkaloide.

In der Hydrastis canadensis findet sich das Alkaloid *Hydrastin* zusammen mit *Canadin* und dem gleichfalls in vielen andern Pflanzen, z. B. der gewöhnlichen Berberitze, vorkommenden *Berberin*; die beiden letzteren sind ohne Bedeutung. Bei oxydativer Spaltung des Hydrastins bilden sich Opiansäure und ein neues Alkaloid, *Hydrastinin*; in ähnlicher Weise entsteht aus dem mit dem Hydrastin verwandten Opiumalkaloid Narkotin, Opiansäure und das Alkaloid *Cotarnin* (Methoxyhydrastinin), das in therapeutischer Hinsicht zur Hydrastisgruppe gehört.

Wirkungen. In kleinen Dosen ruft **Hydrastin** im Uterus Bewegungen hervor, die bald rhythmisch sein, bald den Charakter einer anhaltenden tonischen Kontraktion annehmen können.

Die wichtigste Wirkung des **Hydrastinins** besteht darin, daß es den Tonus des Uterus erhöht und oft kräftige rhythmische Kontraktionen hervorruft. Nach sehr großen Dosen wird das gesamte Zentralnervensystem gelähmt, beim Frosch auch die motorischen Nervenendigungen (Santesson).

Cotarnin soll nach Versuchen mit trächtigen Kaninchen peristaltische Uterusbewegungen auslösen. Die Peristaltik des Darmes wird sowohl von diesem Alkaloid wie vom Hydrastinin verstärkt.

Therapeutische Anwendung. Verschiedene Hydrastispräparate sind in Amerika schon lange, in Europa in den letzten 40 Jahren gegen *Uterusblutungen* aus verschiedener Ursache angewandt worden. Sie haben sich namentlich wirksam erwiesen bei Menorrhagie bei jungfräulichen Individuen, sowie bei den unregelmäßigen, oft zu reichlichen Blutungen im klimakterischen Alter. Die Verordnung geschieht bei profuser Menstruation am besten so, daß die Behandlung einige Tage vor den zu erwartenden Menses angefangen und bis zum Schluß der Periode fortgesetzt wird. Oft wird mit der Blutung auch das begleitende Übelbefinden, Erbrechen und Schmerzen, eingeschränkt. Wo größere Veränderungen, z. B. Endometritis, Oophoritis oder falsche Lage des Uterus, die Ursache der Blutung sind, ist die Wirkung unsicher, oft jedoch zufriedenstellend. Bei *andern Blutungen*, z. B. aus den Lungen, ist die Wirkung zweifelhaft; die *Nachtschweiße der Phthisiker* werden eingeschränkt. Als wehenerregendes Mittel ist Hydrastis ungeeignet und kann, da die Wirkung auf den Uterus nur schwach ist, sich bei ernsteren Blutungen nach der Geburt nicht mit Secale messen.

Das salzsaure **Cotarnin**, das den überflüssigen Namen *Stypticin* erhalten hat, wird mit denselben Indikationen wie das Hydrastinin angewandt und wirkt oft gut, besonders bei Menorrhagien ohne stärkere anatomische Veränderungen und bei dysmenorrhoischen Beschwerden.

Präparate und Dosen.

Rhizoma Hydrastis, kleiner knorriger, an den gelben (Berberinfärbung) Bruchflächen kenntlicher Wurzelstock von Hydrastis canadensis, Ranunculaceae, die in den östlichen Teilen von Nordamerika wächst.

Extractum Hydrastis fluidum, *innerl.* 20—40 Tropfen dreimal tägl.

Hydrastininum hydrochloricum, Hydrastininhydrochlorid, $C_{11}H_{11}O_2N \cdot HCl$; wird jetzt synthetisch dargestellt. Gelblichweiße, in Wasser leicht lösliche Nadeln; verdünnte Lösungen zeigen starke blaue Fluoreszenz. *Innerl.* 0,01 bis **0,05** dreimal täglich in Lösung, Pillen oder Pulverform. *Subkutan* 0,03—0,05 in 5—10proz. Lösung. In neuerer Zeit werden auch Dosen bis zu 0,1 empfohlen.

Cotarninum hydrochloricum, salzsaures Cotarnin, „Stypticin", $C_{12}H_{15}O_4N \cdot HCl + H_2O$. Farblose, leicht lösliche Kristalle. *Innerl.* 0,025—0,05—0,1, 4—5mal tägl. als Pulver oder in den käuflichen Tabletten, oder *subkutan* in 5—10proz. Lösung. *C. phthalicum,* phthalsaures Cotarnin, „Styptol", *innerl.* 0,05—0,1 dreimal tägl.

25. Secale cornutum.

Das offizinelle Mutterkorn, Secale cornutum, ist das überwinternde Ruhestadium oder Dauermycel des Pilzes *Claviceps purpurea,* der auf vielen Grasarten, namentlich dem Roggen, schmarotzt und die wohlbekannten, länglichen, schwarzen Körper bildet, die in feuchten Sommern oft an den Roggenähren zwischen den normalen Körnern zu sehen sind.

Da Secale all die vielen höchst verschiedenen Stoffwechselprodukte enthält, die der Pilz aus den Nahrungsstoffen bildet, die dem Fruchtknoten zuströmen, ist es leicht verständlich, daß die chemische Zusammensetzung dieser Droge sehr kompliziert und schwierig zu erforschen sein muß. Es gibt kaum eine andere Droge, deren wirksamen Bestandteilen so oft vergebens nachgeforscht worden ist. Wir wissen jetzt, daß das Problem prinzipiell seiner Lösung sehr nahe gebracht war schon im Jahre 1875 durch Tanrets Entdeckung des kristallinischen Alkaloids *Ergotinin* und durch Buchheims Vermutung, daß Spaltungs- und Fäulnisprodukte von Eiweiß von eingreifender Bedeutung wären. Das Ergotinin erwies sich aber als unwirksam, die Forschung geriet in andere Spuren, und trotz vieler mühsamer Untersuchungen vergingen drei Jahrzehnte ohne entscheidendes Resultat, bis es endlich 1906 Barger, Carr, Dale und unabhängig von diesen Kraft glückte, das stark wirkende amorphe Alkaloid *Ergotoxin* oder

Hydroergotinin, $C_{35}H_{41}O_6N_5$, zu isolieren, ein Hydrat des Ergotinins und somit aufs engste mit ihm verwandt. Der letzte, sehr bemerkenswerte Fund (Stoll 1918) ist noch ein kristallinisches Alkaloid, das *Ergotamin*, $C_{33}H_{35}O_5N_5$, das mit dem Ergotoxin nahe verwandt zu sein scheint. Außerdem sind aus wässerigen Secaleextrakten eine Reihe sehr aktiver Amine dargestellt worden. Die wichtigsten sind *p-Oxyphenyläthylamin*, das bei Einwirkung von Bakterien auf Tyrosin entsteht und darum den Namen *Tyramin* erhalten hat, und *β-Iminoazolyläthylamin*, das in derselben Weise aus Histidin gebildet wird und der Kürze halber *Histamin* genannt wird. Durch den Nachweis dieser Amine, die sich auch bei der Fäulnis von Fleisch bilden, hat also die alte Anschauung eine Bestätigung erfahren. Außerdem enthält Secale *Cholin* und *Acetylcholin*. Cholin wirkt schwach erregend auf die parasympathischen Nerven, aber durch die Acetylierung wird die Wirkung außerordentlich verstärkt. Secale ist also eine sehr zusammengesetzte Droge, die nicht weniger als 3 Gruppen aktiver Bestandteile enthält, nämlich die Alkaloide, die Amine und Acetylcholin. Sie beteiligen sich wahrscheinlich alle an der Wirkung auf den Uterus. Wiechowski und Halphen verdanken wir die interessante Beobachtung, das mit Wasser aufgeschwemmtes Secalepulver unter lebhafter Gasentwicklung in eine mit erheblicher Wirksamkeitssteigerung verknüpfte Gärung übergeht, wahrscheinlich eine fortgesetzte Bildung von Aminen.

Wirkungen. Da man in der Therapie zurzeit vorwiegend das Secale selbst (oder verschiedene Extrakte) benutzt, sollen erst die Wirkungen dieser Droge beschrieben und darauf die wirksamen Bestandteile kurz besprochen werden. Die wichtigsten Angriffspunkte sind die Arterien und der Uterus.

Secale ruft eine anhaltende, spastische Verengerung aller kleinen **Arterien** hervor. Jacobj fand, daß unter Secalewirkung der Blutdruck auch dann steigt, wenn das Halsmark durchschnitten ist, und daß auch in ausgeschnittenen überlebenden Organen der Blutstrom stark eingeschränkt wird, wenn dem Blut ein Secalepräparat zugesetzt wird, daß also der Sitz der Wirkung in den Gefäßwänden zu suchen ist. Auch im kleinen Kreislauf, der sonst eine gewisse Immunität gegen Gefäßgifte besitzt, tritt eine bedeutende und langanhaltende Druckerhöhung ein, die durch Kontraktion der kleinen Lungenarterien hervorgerufen wird (Bradford und Dean, Mellin).

Im nächsten Zusammenhang mit dem Einfluß auf die Gefäße steht eine eigentümliche Wirkung, nämlich das Auftreten von **Gangrän.** Die verschiedenen Tierklassen verhalten sich dabei verschieden. Am leichtesten entwickelt sich typische Gangrän bei Hähnen. Nach

einer genügenden Menge Secale zeigen der Kamm und die blutreichen Bartlappen das Bild unterbrochener arterieller Zirkulation, sie verlieren die normale rote Farbe und nehmen ein bläuliches Aussehen an. War die Dosis nicht zu groß, so verschwindet die Mißfärbung im Laufe eines Tages. Nach größeren Mengen dagegen und bei chronischer Vergiftung wird die Zirkulation vollständig aufgehoben, der ganze Kamm und andere peripher gelegene Partien, z. B. Zungenspitze und Epiglottis, schrumpfen ein, verfallen einer trocknen Nekrose und werden schließlich durch eine demarkierende Entzündung abgestoßen. Selbst größere Körperteile, z. B. Flügel, können sich spontan ohne Blutung ablösen. Im Darme finden sich zahlreiche Extravasate und in den Peyerschen Plaques wie bei Typhus Schwellung und Nekrose, die zu

Fig. 17. Hahn, normal.

Fig. 18. 2 Tage später, nach Injektion von Ergotamintartrat (Dale u. Spiro).

tiefen Ulzerationen führt, die perforieren und zu Peritonitis Veranlassung geben können. In allen nekrotischen Teilen findet man nach Recklinghausens Untersuchungen hyaline Thromben, die zum Teil den Gefäßwänden anliegen und nur ein kleines Lumen offen lassen, zum Teil die Arterien ganz ausfüllen. Vermutlich erzeugt Secale Veränderungen der Gefäßintima, die den Anstoß zu den hyalinen Ablagerungen geben, und die Arterienkontraktion wirkt ebenfalls an der vollständigen Absperrung der Gefäße mit, so daß die betroffenen Teile ganz vom Kreislauf abgeschnitten und der Mortifikation preisgegeben sind. Daß zuerst die periphersten Organe befallen werden, beim Menschen Finger oder Zehen, findet darin seine natürliche Erklärung, daß der Blutstrom hier normalerweise unter den schwierigsten Bedingungen steht.

Bei Tieren bewirkt Secale, namentlich während der Gravidität und um so deutlicher, je weiter diese vorgeschritten ist, in Dosen, die

noch keine toxische Wirkung haben, Zusammenziehungen des **Uterus.** Diese können, nach den voneinander abweichenden Beschreibungen zu urteilen, verschiedenener Natur sein. Oft treten periodische Kontraktionen auf, die völlig den normalen Wehen gleichen und je nach dem Zeitpunkt der Schwangerschaft mit Abort oder einer regulär verlaufenden Geburt enden. In andern Fällen sind die Kontraktionen vorwiegend tonischer Natur und von langer Dauer, so daß die Frucht erstickt. Auch da kann wie gewöhnlich nach dem Absterben der Frucht Abort eintreten, aber meist erst nach Ablauf einiger Tage. Die Kontraktionen werden durch periphere Wirkung auf den Uterus selbst verursacht und werden um so leichter hervorgerufen, je fortgeschrittener die Schwangerschaft ist. Bei einzelnen Tierarten sieht man keine oder nur eine hemmende Wirkung auf den nichtgraviden Uterus. Man erklärt dies so, daß der Uterus von hemmenden (sympathischen) und fördernden (parasympathischen) Nerven versorgt wird, und daß diese letzteren während der Schwangerschaftshypertrophie des Organs sich stärker entwickeln oder dominieren.

In großen Dosen erzeugt Secale bei höheren und niederen Tieren zunächst klonische, dann auch tonische *Krämpfe*, die große Ähnlichkeit mit epileptischen Anfällen haben. Den Krämpfen in den quergestreiften Muskeln geht heftige Kontraktion von Magen und Darm mit Erbrechen und Durchfällen voraus. Zum Schluß entwickelt sich eine allgemeine Lähmung, und die Atmung steht still.

Akute Secalevergiftung kommt selten vor, am häufigsten infolge von Versuchen, Abort herbeizuführen. Die Vergiftungssymptome beginnen in der Regel mit starkem Durst, Erbrechen und Diarrhöe, Kopfschmerz und Benommenheit; später treten epileptiforme Krämpfe auf, während Gangrän eine Ausnahme bildet. Häufig kommt es zu Uterusblutung und Abort. Selbst wenn der Fötus lebensfähig ist, kommt er doch meistens tot zur Welt, da er bei den langdauernden Uteruskontraktionen asphyktisch wird.

Eine um so größere Rolle spielte im Mittelalter und bis weit in die Neuzeit hinein die **chronische Secalevergiftung,** *Ergotismus chronicus*, die nach feuchten Sommern wie eine verheerende Seuche große Landstriche heimsuchen und namentlich von der ärmeren Bevölkerung Tausende befallen konnte. Da die Ursache unbekannt war, stand man damals der Krankheit wehrlos gegenüber. In den letzten Jahrhunderten ist sie in allen zivilisierten Ländern, wo das Korn sorgfältig gereinigt wird, beinahe verschwunden.

Die chronische Secalevergiftung trat unter zwei verschiedenen Formen auf, *Ergotismus gangraenosus* und *E. convulsivus*, die ent-

weder unmittelbar im Anschluß an den Genuß des infizierten Kornes auftraten, oder mehrere Wochen danach.

Bei der gangränösen Form, die manchen Ortes „ignis sacer“ genannt wurde, weil die Glieder wie von einem unsichtbaren Feuer verzehrt wurden, das erlosch, wenn die Kranken in den Kirchen Zuflucht suchten (und dort mit reinem Brot gespeist wurden), traten unter großen Schmerzen an den Extremitäten Blasen mit anfangs serösem, später mißfarbigem Inhalt auf, Finger und Zehen wurden schwarz, vertrockneten und wurden nach langer Zeit durch Demarkation abgestoßen, oder die Gangrän breitete sich, wenn die Ernährung dieselbe blieb, zentripetal aus, so daß ganze Glieder nekrotisch wurden und schließlich abfielen. „Man sah Individuen, die nur aus Kopf und Rumpf bestanden.“ Viele der Erkrankten starben an Entkräftung infolge der langwierigen Eiterung oder an Pyämie, aber die meisten wurden mit größerer oder kleinerer Verstümmelung der Extremitäten geheilt. Andere erblindeten infolge von eigentümlichen, milchweißen Linsentrübungen. Selten war Lungengangrän die Todesursache.

Die *konvulsive* Form, „miserabilis et omnino terribilis morbus pestentialis convulsivus“, begann nach unbestimmten Prodromen, wie Kopfschmerz, Schwindel und allgemeinem Übelbefinden, mit Ameisenkriechen und Parästhesien oder vollständiger Anästhesie, die sich von Fingern und Zehen aus über den ganzen Körper verbreiteten; gleichzeitig traten unstillbarer Durst und Heißhunger auf, worauf sich die pathognostischen Symptome einfanden, entweder als langsam eintretende, langdauernde und sehr schmerzhafte tonische Kontraktionen verschiedener Muskelgruppen, besonders der Beuger der Extremitäten, die Muskelatrophie und bleibende Kontrakturen zurückließen, oder in den ernstesten Fällen als choreaähnliche und epileptiforme Krämpfe, die in wenigen Tagen oder Wochen zum Tode führten oder in Geisteskrankheiten ausgingen.

Über die Wirkung der reinen Secalesubstanzen ist folgendes hinzuzufügen:

Die Alkaloide *Ergotoxin* und *Ergotamin* bewirken nach Dale und Spiro Gangrän und am überlebenden Meerschweinchenuterus schon in Verdünnung 1 : 125 Millionen Verstärkung der rhythmischen Kontraktionen, bei größeren Konzentrationen auch Tonussteigerung. Die charakteristischste Wirkung besteht darin, daß diese Alkaloide die sympathischen Nervenenden lähmen (oder die myoneuralen Verbindungen), aber wohlgemerkt nur die fördernden Elemente, während die hemmenden unbeeinflußt bleiben. Das Adrenalin, das sie beide beeinflußt, wird daher nach Ergotoxindarreichung nicht länger Gefäßkontraktion und hohen Blutdruck hervorrufen, sondern die ent-

gegengesetzte Wirkung haben (Umkehrphänomen, inverse Adrenalinwirkung).

Das *p-Oxyphenyläthylamin* oder *Tyramin* ist von großem Interesse, weil es sowohl in chemischer wie in physiologischer Hinsicht sich eng an das Adrenalin anschließt und sogar ein analoges Vorkommen im Tierreich aufweist; es bildet nämlich nach M. Henzes Untersuchungen den wirksamen Bestandteil im Speicheldrüsengift der Cephalopoden (vgl. das Vorkommen von Adrenalin bei einer südamerikanischen Kröte).

OH (Benzolring) $CH_2 \cdot CH_2 \cdot NH_2$
p-Oxyphenyläthylamin

OH, OH (Benzolring) $CHOH \cdot CH_2 \cdot NH \cdot CH_3$
Adrenalin

p-Oxyphenyläthylamin besitzt die meisten charakteristischen Wirkungen des Adrenalins, z. B. Kontraktion des schwangeren Uterus, energische Stimulation des Herzens und Arterienkontraktion. Die Ähnlichkeit ist jedoch teilweise nur eine scheinbare, da die blutdrucksteigernde Wirkung des Amins nicht auf Einwirkung auf die Gefäßwände beruht, sondern eine zentrale ist (Baehr und Pick); sie ist ferner schwächer aber anhaltender als die des Adrenalins, von dem sich das Amin auch durch eine weit geringere Giftigkeit unterscheidet. Beim Menschen (Selbstversuch von Barger und Dale) stieg der Blutdruck nach Einnehmen von 10 mg der Base in 15 Min. von 115 mm auf 149 mm und betrug nach $1^1/_2$ Stunden noch 139 mm. Die letale Dosis ist nach Mayor und Wiki bei intravenöser Injektion bei Tieren 25—30 cg pro Kilo Körpergewicht. Der Tod erfolgt durch Herzlähmung, der epileptiforme Krämpfe vorausgehen.

Das *β-Iminoazolyläthylamin* oder *Histamin*, $\begin{matrix} NH \cdot CH \\ | \\ CH = N \end{matrix} \!\!>\! C \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot NH_2$ ist eine außerordentlich wirksame Substanz, die Kaninchen schon in intravenösen Dosen von wenigen Milligramm tötet.

Die Wirkungen bieten eine auffallende Ähnlichkeit mit dem in den letzten Jahren so viel diskutierten Symptomenkomplex des sekundären traumatischen Schocks dar. Besonders hervorzuheben ist, daß es Erweiterung der Kapillaren (Sinken des Blutdrucks) und Respirationslähmung hervorruft und eine so intensive Wirkung auf den Uterus hat, daß Kontraktionen bei Verwendung von Lösungen von 1 : 250 Millionen auftreten. Sehr ähnliche Wirkungen hat ein alkoholischer Extrakt der Darmschleimhaut; die wirksame Substanz, das hypothetische „Vasodilatin" ist wahrscheinlich mit Histamin identisch. Man meint, daß der erwähnte Schock, der im letzten Krieg zahlreiche Opfer forderte, dadurch entstehe, daß sich durch Autolyse von Eiweißstoff Histamin oder ein damit verwandtes Gift bilde. Der Schock trat nämlich hauptsächlich nach umfangreichen Weichteilquetschungen auf, stellte sich erst 24—28 Stunden nach der Beschädigung ein, konnte durch frühe Amputation verhütet und durch Umschnürung der beschädigten Extremität verzögert werden.

Therapeutische Anwendung. Der bei den Vergiftungen häufig beobachtete Abort brachte zuerst Hebammen, später auch Ärzte auf den Gedanken, Mutterkorn in der Erwartung anzuwenden, daß es während der Schwangerschaft mit einiger Sicherheit Abort hervorrufen und

bei bereits begonnener Geburt die Wehen verstärken würde. Dies trifft jedoch nicht zu. Rein spezifische Abortiva in dem Sinne, daß sie ohne Allgemeinvergiftung den Uterus von seinem Inhalt zu befreien vermöchten, so wie ein Emetikum den Magen entleert oder ein Drastikum den Darm, gibt es nicht. Auch bei der bereits begonnenen Geburtsarbeit darf man nicht unbedingt auf einen günstigen Einfluß rechnen. Aus den vielen voneinander stark abweichenden Mitteilungen geht hervor, daß Secale die Wehen unter Beibehaltung der für die physiologische Geburtsarbeit charakteristischen und notwendigen Perioden der Erschlaffung verstärken *kann*, aber daß man auch riskiert, daß die Wirkung als eine kontinuierliche tonische Kontraktion auftritt,

Fig. 19. Nachgeburtsperiode. 24jährige IV-para. Nachwehen in Pausen von 13 Min. Nach der Injektion ↓ langdauernde tonische Kontraktion.

Fig. 20. Austreibungsperiode. Erstgebärende, schwache Wehen mit unregelmäßigen Pausen. ↓: Injektion eines Hypophysenpräparates: gleich kräftige Wehen und rascher Fortgang der Geburt.

ein langwieriger „Tetanus uteri", der die Geburt hindert, weil der Uterus wie eine geballte Hand seinen Inhalt umschließt, und zugleich das Leben des Kindes in Gefahr bringt (Asphyxie). Während der Geburt ist Secale daher ein zweischneidiges Mittel. Es ist während der Eröffnungsperiode kontraindiziert, in der Austreibungsperiode nur erlaubt, wenn man jederzeit in der Lage ist, die Entbindung künstlich zu beenden, dagegen wohl indiziert bei *atonischen Nachblutungen nach erfolgter Geburt* und ferner bei *mangelhafter Involution* des Uterus. Obenstehende Kurven, die durch graphische Registrierung der Bewegungen des menschlichen Uterus in situ (Rübsamen) gewonnen sind, veranschaulichen die verschieden gearteten Kontraktionen. Eine langanhaltende tonische Zusammenziehung (Fig. 19, „Secaletypus") ist sehr wirksam gegen Blutung, während periodische Kontraktionen (Fig. 20 „Hypophysentypus", s. nächstes Kapitel) die Geburt

befördern. Bei allerlei *andern Uterusblutungen*, die nichts mit Gravidität und Geburt zu tun haben, wird Secale oft mit Nutzen verwendet, und ferner kann es dazu beitragen, *Geschwülste* der Gebärmutter zu verkleinern; auch bei *chronischer Metritis* kann es nützlich sein.

Secale wird auch häufig bei *Blutungen aus andern Organen* verordnet, z. B. bei Nieren- und Darmblutungen sowie bei Hämoptyse — aber mit recht zweifelhaftem Nutzen. Es ist sehr schwer, bei diesen Blutungen, die in der Regel von selbst stehen, über die Wirksamkeit eines Mittels zu urteilen. Ursprünglich wurde freilich Secale bei Lungenblutungen in Analogie seiner Wirkung auf Hämorrhagien aus dem Uterus angewandt, aber die Bedingungen für die hämostatische Wirkung sind in Wirklichkeit bei diesen beiden Organen ganz verschieden. Nachdem erwiesen ist, daß Secale den Druck im kleinen Kreislauf zum Steigen bringt, indem es die kleinen Lungenarterien verengt, sollte man bei allen ernsteren Hämoptysen, die aus größeren Gefäßen stammen, welche gewiß nicht in nennenswertem Grade an der Kontraktion teilnehmen, die Mittel eigentlich für schädlich halten. Die Verhältnisse liegen anders im Uterus, wo nicht verlangt wird, daß die Arterien sich selbständig verengern sollen, sondern nur, daß sie passiv durch die Kontraktion der umgebenden Muskulatur komprimiert werden.

Für das parasympathische System hat man die beiden in der Therapie seit langem angewendeten Alkaloide, das lähmende Atropin und das erregende Pilocarpin. Der Sympathicus wird von dem gleichfalls viel gebrauchten Adrenalin erregt, aber es fehlte an einem brauchbaren Hemmer oder Depressor. Nachdem sich das *Ergotamin* als Antagonist des Adrenalins erwiesen hat, lag der Gedanke nahe, es bei Krankheiten anzuwenden, wo die Symptome auf erhöhte Sympathicusaktivität deuten; zahlreiche Veröffentlichungen der letzten Jahre sprechen dafür daß es von Nutzen sein kann. Bei Basedowscher Krankheit werden nach mehreren Berichten die quälenden Symptome gelindert, die Pulsfrequenz wird herabgesetzt, die Palpitationen und der Tremor gebessert. Auch der gesteigerte Grundumsatz wird gesenkt; man stößt jedoch auch auf resistente Fälle. Es wird auch über gute Wirkung bei paroxysmaler Tachykardie berichtet. Als Krankheiten, bei denen es sich lohnt, Ergotamin zu versuchen, werden ferner genannt klimakterische Beschwerden, Urticaria und Migräne.

Präparate und Dosen.

Secale cornutum, Mutterkorn. Das etwa 2 cm lange, 3—5 mm dicke, stumpf dreikantige Mycelium ist außen schwarzviolett und in frischem Zustand blau bereift, inwendig weiß oder hellviolett. *Innerl.* 0,5—1,0 in Pulvern dreimal tägl. oder als Infus 3,0—5,0 : 150,0 eßlöffelweise viermal tägl., bei profusen Blutungen

1 Eßlöffel aller 15 Min. Secale ist die veränderlichste aller Drogen und nach mehrmonatlicher Aufbewahrung jedenfalls in einigen Richtungen wenig wirksam; Ergotismus gangraenosus trat nur während der vier ersten Monate nach der Ernte auf.

Extractum Secalis cornuti. (Ergotin ist ein unglücklich gewählter Name, da er die Vorstellung von einem bestimmten chemischen Individuum erweckt.) *Innerl.* 0,1—0,5 dreimal tägl. *Subkutan* in Wasser und Glyzerin gelöst: Extract. Secal. cornut. 1,0 Aqu., Glycerin aa. 2,0, $^1/_2$—1 Spritze auf einmal. Die Injektionen sind schmerzhaft und werden am besten intramuskulär, nicht subkutan, gegeben.

Extractum Secalis cornuti fluidum. *Innerl.* 10—30 Tropfen bis dreimal tägl.

Außer diesen gibt es noch viele, auf verschiedene Weise bereitete Secalepräparate, von denen die folgenden erwähnt werden mögen:

Ergotinum Bombelon fluidum. Innerl. 0,5—2,0. Zur subkutanen Injektion mit 2—4 Teilen Wasser zu verdünnen. *Ergotinolum,* auf besondere Weise bereiteter, gegorener, wäßriger Extrakt, 1 ccm = 0,5 Secale. *Dialysatum Secalis cornuti* (Golaz), *Secacorninum* (Roche). *Innerl.* 20 Tropfen 3—5mal tägl., oder 1 ccm intramuskulär.

Man hat auch die reinen Substanzen an Stelle der unzuverlässigen Droge versucht. Das *p-Oxyphenyläthylamin* wird unter den Namen *Tyramin, Systogen* und *Uteramin* in den Handel gebracht; *subkutan* bis 2 cg zur Blutstillung nach der Geburt und zur Erhöhung des Blutdrucks bei Kollaps. Nach den bisher vorliegenden Erfahrungen scheint es das Secale, dessen Wirksamkeit gleich den Digitaliswirkungen von mehreren aktiven Bestandteilen abhängig ist, nicht ersetzen zu können. In letzter Zeit werden daher Versuche mit verschiedenen Kombinationen der reinen Secalekörper angestellt. Ein Präparat dieser Art ist *Tenosin,* das in 1 ccm ungefähr 6 mg Tyramin und $^1/_{10}$ mg Histamin enthält. Im Handel in Ampullen. *Subkutan* oder intramuskulär 1 ccm pro dosi.

Ergotaminum, Gynergen = Ergotamintartrat wird in Milligrammdosen verabreicht. Handelsformen: Tabletten zu 1 mg; Lösung 1 : 1000, *innerl.* 15—20 Tropfen 3mal tägl.; Ampullen zu je $^1/_2$ mg. *Intramuskulär* und *subkutan* $^1/_2$ bis 1 Ampulle bei Nachgeburtsblutungen.

Clavipurinum, verwandt mit dem vorhergehenden Präparat, *intramuskulär* und *subkutan* in doppelt so großer Dosis.

Das über die ganze Erde mit Ausnahme der Tropen verbreitete Unkraut *Capsella Bursa pastoris* oder Hirtentäschchen (Cruciferae) enthält Cholin, vermutlich auch Acetylcholin und Amine. Alkaloide vom Typus der Secalealkaloide konnten nicht nachgewiesen werden (Langecker). Verschiedene Präparate sind in letzter Zeit versucht worden, haben sich aber nicht bewährt.

26. Die Hypophyse oder das Corpus pituitarium.

Die Hypophyse besteht aus zwei Teilen, dem vorderen und dem hinteren Lappen.

Der vordere Lappen besteht aus Drüsenepithel und ist als eine Drüse ohne Ausführungsgang zu betrachten, die einen regulierenden Einfluß auf das Wachstum des Körpers, speziell des Knochensystems und der Geschlechtsentwicklung besitzt. Zondek und Aschheim

konnten durch Implantation eines kleinen Stückes Vorderlappen von Kuh oder Mensch bei infantilen Mäusen sexuelle Frühreife hervorrufen, und Evans und Long bei Ratten Riesenwachstum, indem sie einige Monate lang fein zerriebene Vorderlappensubstanz intraperitoneal einführten. Man vermutet, daß Gigantismus und Akromegalie auf einer Hypersekretion und Dystrophia adiposo-genitalis auf einer Hyposekretion dieses Teiles der Drüse beruhen. Ein Extrakt des vorderen Lappens ergibt injiziert kein unmittelbares Resultat.

Der hintere Lappen ist aus einer Pars nervosa, die aus Neurogliazellen und -fasern besteht, und aus einer Pars intermedia zusammengesetzt. Das Sekret wird in dem dritten Ventrikel abgesondert, kann in der Cerebrospinalflüssigkeit nachgewiesen werden und enthält ein oder wahrscheinlich mehrere Hormone, die auf nahezu alle unwillkürlichen Muskeln des Körpers direkt, ohne Vermittlung von Nerven, einen stimulierenden Einfluß haben. Subkutan oder intravenös injiziert, bewirkt ein Extrakt aus diesem Teil der Drüse unter anderm Darmperistaltik, periodische Uteruskontraktionen und durch Verengerung der Arterien und Kapillaren mäßige, aber anhaltende Blutdruckerhöhung. Über das Verhalten des Urins liegen viele, teilweise sehr wenig übereinstimmende Angaben vor. Nach Versuchen von Motzfeldt wird bei Kaninchen die normale Urinsekretion nicht verändert, dagegen die durch reichliche Wasserzufuhr erzeugte vermehrte Diurese prompt unterdrückt. Wie dies vor sich geht, ist nicht näher bekannt. Molitor und Pick meinen, daß die Wirkung extrarenal sei, und schieben der Hypophyse eine maßgebende Rolle im Wasserhaushalt der Gewebe zu. Andere halten an einem vasomotorischen (Frey) oder renalen Ursprung fest. Eine sehr auffallende Wirkung ist, daß die Milchmenge — auch beim Menschen — unmittelbar nach einer Injektion stark zunimmt. Die Ursache ist vielleicht nur darin zu suchen, daß die Milch durch die Kontraktion der glatten Muskulatur der Drüse herausgepreßt wird, denn die Tagesmenge scheint nicht zuzunehmen.

Die Hormone der Hypophyse — nach Fühner enthält das Sekret vermutlich vier Basen — haben sich bisher allen Versuchen zum Trotz nicht isolieren lassen. Es sind jedenfalls außerordentlich aktive Substanzen; ein von Abel und Mitarbeitern jüngst dargestelltes Tartrat erzeugt starke Kontraktion des Meerschweinchenuterus in Lösung von 1 zu etwa 15 Milliarden. Trotz ihrer Wichtigkeit ist die Hypophyse ein sehr kleines Organ; sie wiegt beim Menschen ungefähr 0,6 g. Die Untersuchungen sind natürlich mit Präparaten von verschiedenen Tieren ausgeführt. Daß die menschliche Hypophyse dieselbe Wirkung hat, ist jüngst von Lampe (1926) nachgewiesen worden.

Anwendung. Wie zahlreiche aus jüngster Zeit stammende klinische Mitteilungen berichten, sind Hypophysenpräparate bei *Wehenschwäche*

in der Austreibungsperiode (s. Fig. 20, S. 188) oder bei *Blutungen post partum* sehr wirksam; schon einige Minuten nach der Injektion treten meist kräftige, die Geburt fördernde Kontraktionen auf. Während der Eröffnungsperiode ist die Wirkung weniger zuverlässig und Abort hervorzurufen gelingt nicht. *Diabetes insipidus* wird durch subkutane Injektionen sehr oft in der Weise beeinflußt, daß die Harnmenge beträchtlich sinkt und das Durstgefühl nachläßt. Leider ist der Erfolg nur vorübergehend (s. Fig. 21), und selten sieht man eine mehrwöchentliche Nachwirkung. Auf alle Fälle bedeutet die Behandlung doch eine wertvolle Linderung für die Kranken, deren Nachtruhe und Allgemeinbefinden unter dem unaufhörlichen Urinlassen leidet. Auch bei *Kollaps und toxischer Blutdruckerniedrigung* bei Peritonitis, Pneumonie, Diphtheritis und anderen Infektionskrankheiten, bei postoperativen *Blutungen* aus kleineren Gefäßen und bei *hämorrhagischer Diathese* wird Hypophysenbehandlung versucht. Hervorzuheben ist, daß eine zweite Injektion, bevor die Wirkung der ersten abgelaufen ist, keinen oder nur einen geringen blutdruckerhöhenden Effekt hat. Der Uterus reagiert früher wieder als die Gefäße, und die Injektion kann bei Geburten mehrmals wiederholt werden. Es wird auch empfohlen, bei Blutungen Hypophysenpräparate, deren Wirkung sich rasch einstellt, aber auch rasch wieder schwindet, mit Injektion von Secalepräparaten, deren Wirkung langsamer eintritt, aber länger dauert, zu kombinieren.

Fig. 21. Einfluß der Hypophysenbehandlung bei einer 42 jährigen seit $1^1/_2$ Jahren an Diabetes insipidus leidenden Patientin. Die vertikale Zahlenreihe bezeichnet die 24 stündige Harnmenge in Litern. Die horizontale Zahlreihe: Hypophysenextrakt in ccm. Jede Injektion setzt die Diurese stark herab; aber schon am nächsten Tage ist sie wieder sehr hoch.

Präparate und Dosen.

Im Handel befinden sich unter verschiedenen Namen eine ganze Reihe Hypophysenpräparate, von denen mehrere wenig wirksam sind. Es ist notwendig, daß sie pharmakologisch standardisiert sind (am isolierten Meerschweinchenuterus). Als deutsche Präparate, die diese Forderung erfüllen, nennt Trendelenburg *Hypophysin*, *Pituglandol* und *Hypophen*. In vielen Ländern ist das amerikanische *Pituitrin* viel gebraucht. Sie werden alle *subkutan* oder *intramuskulär* in Dosen von 0,5—1,0 ccm auf einmal verabreicht. Große Dosen bis 2 ccm täglich während mehrerer Monate hat man bei *Osteomalacie* gebraucht, z. T. mit gutem Resultat.

27. Adrenalin (Suprarenin).

Nachdem Addison im Jahre 1855 die nach ihm bekannte Krankheit beschrieben hatte, bei der in allen Fällen die Nebennieren verändert gefunden wurden, und als Brown 1857 fand, daß Tiere die Exstirpation der Nebenniere nur wenige Tage überlebten, wurde die Physiologie dieser Organe Gegenstand der größten Aufmerksamkeit. Festere Anhaltspunkte erhielt man jedoch erst im Jahre 1894, wo Oliver und Schäfer entdeckten, daß ein Extrakt aus Nebennieren die Eigenschaft hat, den Blutdruck stark zu steigern. Die früher gescheiterten Versuche, den wirksamen Bestandteil zu finden, wurden jetzt wieder aufgenommen und waren bald von Erfolg gekrönt. Abel (1897) kam mit seinem *Epinephrin* dem Ziele sehr nahe, und v. Fürth (1900) und der japanische Chemiker Takamine (1901) erreichten es mit der Darstellung des *Suprarenins* bzw. *Adrenalins*. Die beiden Namen bezeichnen ein und dieselbe Substanz, $C_4H_{13}NO_3$, die jetzt gewöhnlich mit dem letzten, von Takamine vorgeschlagenen Namen benannt wird, da sie von ihm zuerst in vollkommen reinem, kristallinischem Zustand hergestellt wurde. Die Geschichte des Adrenalins ist ein stolzes Zeugnis dafür, was die chemische Forschung der Gegenwart leistet; es sind nur 30 Jahre vergangen, seit das Suchen nach der unbekannten Substanz begann, und schon ist sie nicht allein gefunden, sondern auch ihre chemische Konstitution ist klargestellt, und endlich ist als Krönung des ganzen Werkes auch ihre synthetische Darstellung gelungen, so daß jetzt die Laboratorien mit den Nebennieren in der Lieferung des Adrenalins wetteifern. Bei den synthetischen Versuchen wurde entdeckt, daß Adrenalin wie viele andere organische Verbindungen in zwei optischen Modifikationen vorkommt (über optische Antipoden s. unter Hyoscyamin S. 115), die in physiologischer Hinsicht ganz verschieden sind: die Wirkungen sind an die linksdrehende Form geknüpft; die rechtsdrehende ist fast unwirksam.

Adrenalin ist ein Derivat des zweiwertigen Phenols oder Dioxybenzols Brenzkatechin, und hat folgende verhältnismäßig einfache Konstitution: $(OH)_2C_6H_3CH(OH)CH_2 \cdot NH \cdot CH_3$ = Dioxyphenyläthanolmethylamin (s. auch die Formel S. 187). Wie seine Muttersubstanz, das Brenzkatechin, wird es, besonders in alkalischer Lösung (Glas), leicht vom Sauerstoff der Luft und von Sauerstoff abgebenden (Oxydationsmittel) oder Sauerstoff übertragenden Substanzen (Eisenchlorid) unter Bildung von dunkelfarbigen Oxydationsprodukten angegriffen; von Eisenchlorid wird es grün, von Chromsäure fast schwarz gefärbt. Schon die Marksubstanz der Nebennieren gibt diese empfindliche Reaktion; daher der Name chromaffines Gewebe. Aus den Nebennieren geht es in den Kreislauf über. Eine Aufhäufung im Blut findet jedoch nicht statt, da eine fortwährend stattfindende Zerstörung, worüber unten mehr, mit der Produktion gleichen Schritt hält. Die Adrenalinkonzentration des Blutes ist

nicht bekannt, jedenfalls ist sie sehr gering, nach Trendelenburg beim Kaninchen höchstens 1 : 1 Milliarde. Im peripheren Arterienblut konnte Schlossmann überhaupt kein Adrenalin nachweisen. Ein neues, sehr auffälliges Vorkommen ist von Abel entdeckt worden, der Adrenalin in bedeutender Menge im Sekret der hinter dem Ohr liegenden Giftdrüsen der großen im tropischen Amerika lebenden Kröte Bufo Agua fand.

Wirkungen. Adrenalin ist der spezifische Erreger des Nervus sympathicus. Seine Wirkungen äußern sich in allen Organen, die unter dem Einfluß dieses Nerven stehen, als eine *Reizung der sympathischen Nervenendigungen.* Bekanntlich führt diese in einigen Organen zu Kontraktion oder vermehrter Funktion, in andern zum Gegenteil. Infolgedessen ist die Adrenalinwirkung von mannigfaltiger und scheinbar sehr verwickelter Natur. Die folgende Beschreibung soll nur das Wesentlichste und für die Praxis Wichtigste dessen, was man bisher gefunden hat, umfassen.

Die hervorstechendste Eigenschaft des Adrenalins ist, daß es infolge einer Einwirkung auf die **Gefäßwände** Gefäßkontraktion und Anämie hervorruft. Der Gefäßkrampf, der sich auf Venen, Kapillargefäße und Arterien erstreckt, ist sehr intensiv und bei direkter lokaler Anwendung zugleich von praktisch genügend langer Dauer. Blutüberfüllte Schleimhäute werden sogleich blaß, auch wenn die Lösung, womit man sie pinselt, sehr verdünnt ist, und Blutungen aus kleineren Gefäßen werden zum Stehen gebracht. Auch nach intravenösen Injektionen tritt die Gefäßwirkung ein, ist aber dann nur von kurzer Dauer. Infolge des peripheren Angriffspunktes verengern sich die Arterien und verlangsamt sich die Zirkulation, sogar in isolierten, künstlich durchbluteten Extremitäten; auch ausgeschnittene, in lebenswarmer Ringerlösung aufbewahrte Arterienstücke verkürzen sich bei Adrenalinzusatz (O. B. Mayer). Doch verhalten sich nicht alle Gefäße gleichartig. Haut- und Schleimhautarterien werden sehr stark beeinflußt, und noch mehr die vom Nervus splanchnicus innervierten Eingeweidearterien. Die Lungenarterien, die keine sympathischen Nerven haben und überhaupt nur wenig von Gefäßgiften beeinflußt werden, reagieren nicht oder werden nach Cloetta höchstens etwas erweitert. Bei verschiedenen Säugetieren erweitern sich die Koronararterien des Herzens; nach Barbour gilt dies nicht für den Menschen, dessen Koronararterien auf Adrenalin durch eine sehr ausgesprochene Verengerung antworten.

Fortgesetzte intravenöse Injektionen erzeugen bei Kaninchen Nekrose von Muskeln und elastischen Fasern in der Media der Arterien; infolgedessen entstehen, namentlich in der Aorta, Aneurysmen, die platzen und plötzlichen Tod verursachen können. Die Erkrankung ist indes nicht spezifisch für Adrenalin, denn ähnliche, wenn auch nicht

so konstante und ausgeprägte Gefäßveränderungen hat man auch bei einer Reihe anderer Gifte beobachtet (Nikotin, Secale, Blei- und Bariumsalze, Jodide, Fermente und Bakterientoxine, aliphatische Aldehyde (Heubner, O. Loeb).

Auf das **Herz** hat das direkt ins Blut gebrachte Adrenalin eine mächtige Wirkung. Infolge Reizung der sympathischen Accelerans-endigungen wird der Puls rasch und die Kontraktionen werden kräftiger und vollständiger. Anfangs kann dies durch eine zentrale Vagusreizung, die in entgegengesetzter Richtung wirkt, verdeckt werden; diese wird jedoch nicht direkt durch das Adrenalin, sondern durch den hohen Blutdruck hervorgerufen, und sobald der Blutdruck fällt, bekommt die Acceleranswirkung wieder die Oberhand.

Infolge der peripheren Gefäßverengerung, namentlich in dem geräumigen Gefäßgebiet des Unterleibes, hat das Adrenalin einen starken, aber rasch vorübergehenden Einfluß auf den **Blutdruck.** Nach intravenöser Injektion von nur $^1/_{50}$ mg bei Kaninchen und entsprechenden Dosen bei andern Tieren steigt der Druck für einige Sekunden oder $^1/_2$ Minute auf das Doppelte der normalen Höhe. Es ist von therapeutischem Interesse, daß die Kurve nach subkutanen Injektionen beim Menschen einen andern Verlauf hat; in Buhres und Svenssons Versuchen stieg der Druck nach $^1/_2$—1 mg um 26—38 mm Hg und war erst nach $1^1/_2$ Stunden zur Norm gefallen.

Außer den Gefäßen werden auch zahlreiche andere, **glatte Muskeln** enthaltende Organe angegriffen, aber zum Teil in ganz entgegengesetzter Weise. Die vom Nervus sympathicus innervierten *radiären Irismuskeln* kontrahieren sich (also erweitert sich die Pupille), und dasselbe Verhalten zeigen eine Anzahl Beckenorgane, z. B. *Uterus*, *Vagina* und *Samenbläschen*, während die in der Nähe gelegene *Harnblase*, der *Magen* und der *Darm* und die *Bronchialmuskulatur* erschlaffen und auf Reizung nicht mit Bewegung antworten. Dies alles findet seine Erklärung darin, daß der Sympathicus, wie schon erwähnt, in einigen Organen als fördernder, in andern als hemmender Nerv auftritt. Die erschlaffende Wirkung macht sich, namentlich wenn die Organe sich von vornherein in krampfhafter Kontraktion befinden, selbst in sehr stark verdünnter Lösung (1 : viele Millionen) geltend (s. Fig. 22).

Außerordentlich empfindlich gegen Adrenalin ist der gravide *Uterus*; selbst sehr verdünnte Lösungen rufen an dem ausgeschnittenen Organ starke Kontraktionen hervor. Die *Pupillenerweiterung*, die auf Reizung des Sympathikus im M. dilatator pupillae beruht, wird bei den meisten Tieren durch minimale Adrenalinmengen, wenn sie direkt ins Blut injiziert werden, hervorgerufen. Tropft man dagegen Adrenalin ins Auge, so sieht man, wie vielfältige Erfahrung der Augenärzte bezeugt, beim gesunden Menschen keine Pupillenerweiterung. Man erklärt dies so, daß der Dilatator pupillae durch das Ganglion

cervicale superius auch hemmende Nerven empfängt und daß diese normale Hemmung von dem offenbar nur in geringer Menge resorbierten Adrenalin nicht überwunden werden kann. Unter besonderen Verhältnissen tritt indessen Mydriasis ein; das beobachtet man in Fällen, wo erhöhte Sympathikuserregbarkeit vorhanden ist (bei Hyperthyreoidismus, Mb. Basedowii, nach vorausgehender Anwendung von Kokain) und bei manchen Diabetikern. Wahrscheinlich handelt es sich in diesen Fällen um Pankreaserkrankung, denn die Exstirpation des Pankreas macht die Pupille adrenalinempfindlich bei Tierarten (Katzen, Hunde), die sich im normalen Zustand wie der Mensch refraktär verhalten (Loewi).

Auch auf viele **Drüsen** übt Adrenalin einen Einfluß aus, der sich in verschiedener Weise äußert. Die Absonderung von seiten der Tränendrüsen, Speicheldrüsen und der kleinen Schleimdrüsen in Mund

Fig. 22. Abgezogener Längsmuskelstreif des Katzendünndarms in körperwarmer Ringerlösung führt unter dem Einfluß von Strophanthin lebhafte Bewegungen aus. Auf Zusatz von Suprarenin (1 : 2 Millionen) Hemmung und Tonusabfall während 10 Min. Auf mechanische Reizung mit der Pinzette eine ausgiebige Kontraktion; der Stillstand ist demnach nicht durch Muskellähmung, sondern durch Wirkung auf nervöse Gebilde bedingt (Magnus).

und Rachen wird gesteigert, und ebenso nimmt beim Menschen und bei Hunden der Gehalt des Magensaftes an freier Salzsäure zu; bei Fröschen wird eine lebhafte Hautsekretion hervorgerufen. Das umgekehrte Verhalten zeigt das Pankreas, dessen Sekretion in den Darm („äußere Sekretion") nach Beobachtungen an Hunden mit Pawlowscher Fistel abnimmt, ohne daß die Enzymwirkung geschwächt wird. Die Gallenmenge soll ebenfalls eingeschränkt werden. Die Harnmenge wird stets vermindert.

Nach intravenösen und subkutanen und namentlich nach intraperitonealen Injektionen tritt bei Tieren, vorzugsweise bei Hunden, Glykämie und **Glykosurie** auf, die Ursache ist die Mobilisierung des Leberglykogens. Auch beim Menschen hat man nach großen Dosen vorübergehende Glykosurie beobachtet.

Große intravenöse Dosen haben Parese der unteren Extremitäten und starke Krämpfe zur Folge und führen bei einigen Tierarten durch Respirationslähmung, bei andern durch Herzlähmung den Tod herbei.

Über das **Schicksal** des Adrenalins **im Organismus** weiß man so gut wie nichts. Man vermutet, daß es im Körper außerordentlich leicht zu unbekannten Verbindungen, die nicht länger die charakteristische Wirkung besitzen, oxydiert wird, und erklärt damit die Tatsache, daß Allgemeinwirkungen (bei den gewöhnlichen Dosen), außer wenn es direkt ins Blut gebracht wird, beinahe nicht vorkommen.

Wo nicht ausdrücklich etwas anderes hinzugefügt ist, gilt nämlich alles, was oben gesagt ist, nur von intravenösen Injektionen. Diese sind, selbst wenn bloß Bruchteile von einem Zehntel Milligramm zur Anwendung kommen, außerordentlich wirksam: nach subkutanen Injektionen zeigen sich resorptive Wirkungen dagegen nur in sehr abgeschwächter Form, und innerlich genommen hat das Adrenalin überhaupt kaum noch eine Allgemeinwirkung. Da die subkutane Injektion jetzt therapeutische Bedeutung hat, ist es von Interesse zu erfahren, wie groß der Verlust ist. Fornet hat die Frage zu lösen gesucht, durch einen Vergleich der blutdrucksteigernden Wirkung subkutaner und intravenöser Dosen und erhielt das Ergebnis, daß beim Menschen etwa 40 % der subkutan injizierten Menge zur Wirkung kam.

Die Flüchtigkeit der Adrenalinwirkung ist eine unmittelbare Folge der leichten chemischen Zersetzlichkeit der Substanz. Trendelenburg konnte nachweisen, daß die Schwankung des Adrenalingehalts im Blute nach einer einmaligen intravenösen Injektion der Schwankung des Blutdrucks parallel geht und synchron mit ihr verläuft. Ist dieser wieder auf seinen Normalwert gesunken, so ist auch jeder Überschuß des Adrenalins aus dem Blute verschwunden. Seinem Wirkungsmechanismus nach ist das Adrenalin ein Potentialgift, das nur in dem Augenblick wirkt, in dem es infolge der Konzentrationsänderung (Konzentrationsgefälle) aus dem Blut in die Zellen eindringt (Straub).

Therapeutische Anwendung. Adrenalin ist die wirksamste von allen gefäßkontrahierenden Substanzen und gehört jetzt zu den in der chirurgischen Praxis täglich gebrauchten Mitteln.

Seine größte Bedeutung hat es als *Zusatz zu lokalanästhesierenden Lösungen,* z. B. von Novokain oder Kokain, erlangt; die vom Adrenalin erzeugte Blutleere hindert die Resorption und verlängert dadurch die Anästhesie, zugleich setzt es, wie in dem Kapitel über Kokain näher erörtert worden ist, die Giftigkeit des Kokains und ähnlicher Körper mittelbar herab.

Zusammen mit den genannten Mitteln oder für sich allein benutzt man das Adrenalin ferner zur Verhütung oder zur Stillung von *Blutungen bei Operationen in Nase, Mund und Rachen.* Die starke Anämie läßt die Schleimhäute gleichzeitig schrumpfen und erweitert das Lumen enger Kanäle; dadurch werden Untersuchungen erleichtert

und verschiedene lästige Symptome bei *Tubenkatarrh, gewöhnlichem Schnupfen und Heuschnupfen werden zeitweilig gelindert.* Bei andern Blutungen ist das Adrenalin in Fällen wirksam, wo die Blutung nicht aus einem einzelnen großen Gefäß, sondern aus vielen kleinen Gefäßen herrührt, und wo es direkt auf die blutende Stelle appliziert werden kann. Man hat es erfolgreich verwendet bei *parenchymatösen Blutungen* nach *Operationen*, bei *Hämophilie*, sowie bei *Blasen-* und *Uterusblutungen.* Bei *Ulcus ventriculi* und bei *typhösen Darmulzerationen* sind die Erfolge unsicher.

Im *Auge* wird Adrenalin bei Operationen und als anämisierendes Mittel bei Entzündungen (*Conjunktivitis, Iritis*) verwendet. Bei *Glaukom* kann es die Spannung und die Schmerzen vermindern.

Bei *Herzkollaps* und *niedrigem Blutdruck* in der Narkose und bei *Infektionskrankheiten*, bei *postoperativem Schock* und bei *Blutungen* wurden intravenöse Adrenalininjektionen als die mächtigste stimulierende Behandlung empfohlen. Die Wirkung ist aber von kurzer Dauer und nicht ganz ohne Gefahr, da die plötzliche Erhöhung des Blutdruckes und des peripheren Widerstandes dem Herzen Schwierigkeiten bereiten kann; man erklärt so vereinzelte Todesfälle. Viele sind daher zu subkutanen oder intramuskulären Injektionen übergegangen, die weit milder wirken, oft wiederholt werden und ausgezeichnete Dienste leisten können. In schweren Kollapszuständen hat man ohne üble Folgen mehrere Tage hintereinander stündlich oder zweistündlich 1—3 mg gegeben.

Als *Uterusmittel* hat sich Adrenalin nicht besonders bewährt. Es erzeugt allerdings starke Kontraktionen, aber von ungenügender Dauer und darum geringer Wirksamkeit.

Anfälle von *Bronchialasthma* werden regelmäßig rasch durch subkutane Injektion von $^1/_2$—1 mg Adrenalin, das erschlaffend auf die krampfhaft kontrahierten Bronchialmuskeln wirkt, kupiert. In letzter Zeit wird es gegen *akuten Gelenkrheumatismus* und *tabische Krisen* empfohlen. Bei *Rachitis* sind die Resultate zweifelhaft. Daß die Injektionen bei der Addisonschen *Krankheit* nicht die unaufhörliche Sekretion der Nebennieren zu ersetzen vermögen, ist leicht verständlich; außerdem kommt das Adrenalin nur im Mark vor, während ein Teil der Krankheitssymptome jetzt dem Fortfall der Funktionen der Rindensubstanz zugeschrieben wird.

Präparate und Dosen.

Von den unten angeführten Namen bezeichnet Suprarenin die synthetisch dargestellte, Adrenalin die aus den Nebennieren gewonnene Substanz; Wirkung und Preise sind dieselben. Andere gleichbedeutende Namen sind *Epinephrin*, *Epirenan* und *Paranephrin*.

Supraréninum, bzw. **Adrenalinum hydrochloricum**, im Handel in sterilisierter, mit einem Konservierungsmittel versetzter Lösung von 1:1000, die nicht gekocht werden dürfen. *Innerl.* 5—30 Tropfen. *Äußerl.* in Nase, Mund, Rachen usw. in Lösung von 1:1000 bis 1:5000 (d. h. die im Handel erhältliche Lösung unvermischt oder mit Wasser bis zu 4 Teilen verdünnt), im Auge und in der Blase 1:5000 bis 1:10000. *Intravenös* 0,5—**1 mg** Adrenalin oder $^1/_2$—1 ccm der 1 promill. Lösung, dieselben Dosen können intrakardial injiziert werden. *Subkutan* 1 ccm und mehr; über große Dosen bei Kollaps siehe oben. Säuglinge $^1/_{10}$ ccm, ältere Kinder $^1/_4$ ccm.

Suprareninum syntheticum bitartaricum. Suprareninbitartrat: weiße, haltbare Kristalle, leicht in Wasser löslich. Im Handel in Röhrchen, die 0,091 Bitartrat enthalten, was 0,05 g der Base entspricht; mit 50 ccm Wasser erhält man also eine 1 promill. Lösung.

Anhang.

Ephedrin (Ephedra vulgaris, Gnetaceae), seit über 5000 Jahren in China ein berühmtes Heilmittel gegen Asthma, hat jetzt auch in Europa und Amerika Eingang gefunden. Es hat sich nämlich gezeigt, daß das von Nagel im Jahre 1887 isolierte Alkaloid Ephedrin sowohl chemisch wie pharmakologisch dem Adrenalin sehr nahe steht. Es kontrahiert die Gefäße, erhöht den Blutdruck, erweitert die Pupille, löst Bronchialkrämpfe und erzeugt Glykämie, bewirkt aber im Gegensatz zu Adrenalin Darmkontraktionen, weil es nicht nur auf den Sympathikus, sondern auch auf glatte Muskulatur erregend wirkt (Nagel). Der wichtigste Unterschied ist jedoch der, daß das Ephedrin weit weniger giftig ist, und daß es eine stabile Verbindung ist, die per os gegeben werden kann. Die Wirkung tritt später ein als beim Adrenalin, dauert aber eine bis mehrere Stunden. In der Praxis verwendet man jetzt statt des schwer zugänglichen Pflanzenalkaloides (linksdrehend) die synthetische, racemische (s. S. 115) Substanz, *Ephetonin*, bei Kollapszuständen bei niedrigem Blutdruck und Bronchialasthma.

Präparat.

Ephetoninum, mittlere *innerliche* Gabe 0,05 (1 Tablette), bei Asthma 1—2 Tabletten zu Beginn des Anfalls, wenn nötig tagsüber mehrmals $^1/_2$—1 Stück. *Subkutan* in den gleichen Dosen. Die bekannten Sympathikus-Symptome, Beklemmung, Herzklopfen, Kopfweh sind seltener und schwächer als nach Adrenalin.

Salvaminum, Gallussäureäthanolaminchlorhydrat steht ebenfalls dem Adrenalin nahe, ist aber viel weniger giftig. Hat sich bei Heuschnupfen als nützlich erwiesen.

Uzara ist der einheimische Name einer in der Umgebung der großen afrikanischen Binnenseen wachsenden, nicht näher bekannten Asklepiadee, deren Wurzeln gegen Dysenterie und Dysmenorrhöe gebraucht werden. Nach Gürber und Bachem enthält U. kristallinische wirksame Glykoside und außerdem wirksame amorphe Substanzen. Der diese Körper enthaltende Extrakt wirkt wie Adrenalin — aber langsamer und anhaltender — durch periphere Sympathikusreizung auf die glatten Muskeln in Gefäßen, Darm und Uterus. Infolge verschiedener klinischer Mitteilungen aus den letzten Jahren ist es oft wirksam bei akuten und chronischen Diarrhöen. Präparat: *Liquor Uzarae*, bitter schmeckende Flüssigkeit. *Innerl.* Erwachsene 30 Tropfen, Kinder 6—20 Tropfen zweistündlich oder seltener, Auch Tabletten, 2 St. mehrmals täglich.

28. Nitrite (Amylnitrit).

Natriumnitrit, Kaliumnitrit und Ester der salpetrigen Säure wie Amylnitrit lähmen alle glatten Muskeln, vor allem die der Arterien. Die Wirkung ist von der Säurekomponente abhängig. Amyl, Natrium usw. sind nur formal für die Wirkung mitbestimmend. Je flüchtiger und lockerer die Ester sind, um so rascher tritt die Wirkung ein, verschwindet aber auch schnell wieder, während die stabileren Nitrite eine länger anhaltende Wirkung haben.

Amylnitrit ist wie viele andere Ester leicht zur Verseifung geneigt und wird schon durch Wasser in Amylalkohol und salpetrige Säure zerlegt. Damit steht seine rasche Wirkung in Übereinstimmung. Atmet man 3—5 Tropfen Amylnitrit ein, so fühlt man nach einigen Sekunden ein starkes Klopfen der Halsarterien, Hitze im Kopf, und das Gesicht färbt sich mit einer flammenden Röte, deren Ton zwischen arterieller und venöser Färbung liegt. Vom Gesicht breitet sich die Injektion weiter abwärts über den Hals aus und findet eine unregelmäßige Begrenzung auf der Brust oder kann sich auch als rote Marmorierung und in unregelmäßigen Flecken bis in die Inguinalregion erstrecken. Am deutlichsten ausgesprochen ist sie jedoch immer im Gesicht und gleicht darin dem psychischen Erröten, das dieselbe Lokalisation hat. Die Empfänglichkeit für die Nitritwirkung ist höchst verschieden — noch ein Berührungspunkt mit der Scham- oder Verlegenheitsröte, die sich bei einigen nie, bei anderen nur zu leicht einfindet. Nach Inhalation von nur wenigen Tropfen ist die ganze Wirkung im Laufe einiger Minuten wieder verschwunden. Fortgesetzte Einatmung kann zu Schwindel, Rausch und Bewußtlosigkeit führen.

Zugleich mit den Gefäßen des Gesichtes erweitern sich auch, wie Tierversuche ergeben, die Arterien an der Hirnoberfläche, während an den Netzhautgefäßen keine Veränderung wahrgenommen wird. Mit der Gefäßerweiterung gleichzeitig steigt durch Wirkung auf das Vaguszentrum die *Pulsfrequenz* und kann beim Menschen das Doppelte der normalen Pulszahl erreichen. Ist die Gefäßlähmung sehr ausgebreitet, so sinkt in entsprechendem Maße der *Blutdruck*. Die *Atmung* stockt häufig anfangs, wie bei Einatmung anderer irritierender Gasarten, als Zeichen einer von der Nasenschleimhaut ausgehenden Reflexwirkung, nimmt aber dann an Tiefe und Frequenz zu.

Läßt man Tiere größere Mengen Amylnitrit einatmen, so nimmt das *Blut* eine dunkle, schokoladenbraune Farbe an (ein Versuch, den man auch im Reagenzglas anstellen kann); es bildet sich Methämoglobin, das für die Atmung wertlos ist, da es den Sauerstoff fest bindet und nur sehr langsam wieder an reduzierende Substanzen abgibt.

Der Tod tritt teils als Folge dieser Blutveränderung, teils durch Atmungsstillstand ein.

Natriumnitrit, das als feste Verbindung per os verabfolgt wird, wirkt weit schwächer, da es viel langsamer resorbiert wird. Qualitativ sind die Symptome wie bei Amylnitrit, aber die Wirkung hält länger an ($^1/_2$—1 Stunde). Auch Amylnitrit hat innerlich genommen eine viel geringere Wirkung als bei der Einatmung; man kann daher selbst nach kolossalen Dosen (1 Teelöffel bis 1 Eßlöffel) Vergiftungen günstig ausgehen sehen.

Nitroglyzerin $C_3H_5(NO_3)_3$; ist, wie die Formel angibt, ein Nitrat, wird aber im Organismus teilweise zu Nitrit reduziert und wirkt sogar noch heftiger wie Amylnitrit. Schon 1 mg ruft Gesichtsröte, Gefühl intensiver Hitze und raschen Puls hervor. Vom Amylnitrit unterscheidet sich Nitroglyzerin dadurch, daß die Wirkung zuweilen von starken Kopfschmerzen begleitet ist. Auch in den Vergiftungserscheinungen bei Tieren treten Verschiedenheiten hervor (Krämpfe nach Nitroglyzerin). Trotz der großen Giftigkeit tritt leicht Gewöhnung ein, so daß die Dosen gesteigert werden können. Bei Vergiftung mit großen Mengen geht die rote Farbe des Gesichts allmählich in tiefe Cyanose über, und der Tod tritt im Koma bei sinkender Atem- und Pulsfrequenz im Laufe weniger Stunden ein. Sowohl Amylnitrit wie Nitroglyzerin können Glykosurie bewirken.

Therapeutische Anwendung. Die theoretische Grundlage für die Anwendung von Amylnitrit ist leicht in seinen ausgeprägten Wirkungen gegeben. Es ist bei allen Krankheiten versucht worden, deren Symptome auf einen *Gefäßkrampf* deuten, speziell wo man eine spastische Kontraktion der Gefäße des Kopfes vermutet, und zeigt oft eine günstige, wenn auch nur flüchtige Wirkung. Bei der spastischen, mit Blässe des Gesichtes verbundenen *Migräne* werden die Schmerzen nicht selten gemildert. Bei *Epilepsie* kann dem Anfall häufig vorgebeugt werden, wenn eine deutliche Aura sein Kommen so zeitig ankündigt, daß die Inhalation vor dem Ausbruch erfolgen kann; ist der Anfall erst da und das Gesicht cyanotisch, so ist es zu spät. Die Wirkung ist nur symptomatisch und ein Einfluß auf die Krankheit selber kaum vorhanden. Von vielen Epileptikern, die das Kommen der Krämpfe vorher fühlen, wird das Amylnitrit sehr hoch geschätzt, weil sie mit seiner Hilfe Anfällen auf belebten Straßen usw. entgehen können. Bei *Angina pectoris* bringt es bisweilen Schmerzen und Beklemmung momentan zum Verschwinden: bei Tieren beobachtet man eine minutenlang anhaltende Erweiterung der Koronararterien des Herzens. Bei starker Blässe im Verlauf einer *akuten Kokainvergiftung* scheint Amylnitrit von Nutzen zu sein, ferner kann es,

wenn auch vorübergehend, die Schmerzen bei *Bleikolik* lindern. Bei einzelnen ist Amylnitrit ein probates Mittel gegen *Seekrankheit,* bei andern nützt es gar nichts.

Nitroglyzerin wird mit denselben Indikationen wie Amylnitrit gegeben, ein Unterschied ist nur insofern gegeben, als die Wirkung des ersteren anhaltender ist, aber weniger rasch eintritt. Es ist daher nicht geeignet bei Epilepsie, wird dagegen angewandt bei spastischer *Migräne, Asthma* und *Angina pectoris* sowie bei *Aortenstenose* zur Verbesserung der Füllung der Hirngefäße bei Neigung zu Ohnmachten und Schwindelanfällen; die palliative Wirkung kann sehr zufriedenstellend sein. Bei *Hypertension* in dem „präsklerotischen Stadium" der Arteriosklerose und bei *Morbus Brigthii* kann Nitroglyzerin die Herzarbeit erleichtern, indem es die peripheren Arterien erweitert und so den großen Widerstand vermindert, gegen den das Herz bei dieser Krankheit zu kämpfen hat.

Präparate und Dosen.

Amylium nitrosum, Amylnitrit, $C_5H_{11}ONO$; schwach gelbliche Flüssigkeit von brennendem, würzigem Geschmack und einem an überreife Birnen erinnernden Geruch. Zur *Inhalation* 3—5 Tropfen, das erstemal nur 1—2 Tropfen. Am zweckmäßigsten zur Benutzung sind feine kleine Glasröhrchen, die etwa 3 Tropfen enthalten und durch einen leichten Druck im Taschentuch zerdrückt werden.

Nitroglycerinum, Glyzerintrinitat, Nitroglyzerin, $C_3H_5(NO_3)_3$. Gelbe, von Nobel Anfang der sechziger Jahre in die Sprengtechnik eingeführte, ölige Flüssigkeit, die bei Schlag mit großer Heftigkeit explodiert *Innerl.* 0,0003 bis **0,001**, am besten in 1 proz. alkoholischer Lösung. Offizinell (Ph. Germ.) unter dem Namen **Nitroglycerinum solutum,** Dos. max. **0,1**. *Innerl.* 1 Tropfen auf einmal und bei guter Toleranz 10—20 Tropfen täglich.

Natrium nitrosum, Natriumnitrit, $NaNO_2$. Weiße Stangen oder Kristalle, leicht in Wasser löslich. *Innerl.* 0,05—0,15 dreimal täglich in Lösung. Selten gebraucht.

Nitroscleranum. 2—4% Natriumnitrit enthaltende Lösung. *Subkutan* oder intravenös 1 ccm 2—3 mal wöchentlich. Soll bisweilen gut auf die subjektiven Symptome der Hypertonie wirken, weniger auf den Blutdruck.

Benzylbenzoat. Das Opiumkaloid Papaverin, das ein Benzylisochinolinderivat ist, zeichnet sich ebenfalls dadurch aus, daß es die glatte Muskulatur lähmt (s. S. 75 u. 76). Die gleiche Wirkung haben nach Machts Untersuchungen auch mehrere einfachere Benzylderivate. Geeignet für klinische Anwendung ist namentlich das Benzylbenzoat, das wenig giftig ist und im Organismus in Hippursäure übergeht. Es hat sich in vielen Fällen gegen Krämpfe in glatten Muskeln als wirksam erwiesen, z. B. bei Asthma, bei durch Ulcus bedingten Pylorusspasmen, bei Erregungszuständen des Darmes bei Enteritiden, Gallen- und Nierenkolik, spastischer Dysmenorrhöe. Auch Hypertensionen verschiedenen Ursprungs wurden mit Erfolg behandelt; war der Blutdruck einmal durch eine geeignete Dosis gesenkt, so genügten kleine Gaben, um ihn niederzuhalten. Bei Keuchhusten erreichte man oft, daß die Anfälle milder und seltener wurden.

Benzylbenzoat ist eine farblose oder gelbliche Flüssigkeit von hohem Siedepunkt und unangenehmem Geschmack. Es wird in 20proz. alkoholischer Lösung gebraucht, deren Geschmack man durch einige Tropfen Benzaldehyd (Bittermandelöl) verbessern kann. *Innerl.* 20—40 Tropfen 3—4 mal täglich, bei kleinen Kindern beginnend mit 5 Tropfen in Milch oder Zuckerwasser. Benzylbenzoat kann wochen- oder monatelang gebraucht werden.

Anhang.

Yohimbin ist ein Alkaloid, das sich in Corynanthe Yohimbe (Rubiaceae) findet, ein Baum, der im tropischen Westafrika in der heißesten Zeit, wo die Sonnenglut angeblich das Kohabitationsvermögen schwächt, von den Eingeborenen als Aphrodisiakum verwendet wird. Nach Franz Müllers Untersuchungen erzeugt Yohimbin durch periphere Wirkung auf die Gefäßwände Erweiterung der Arterien der Haut, des Darmkanals, der Nieren und namentlich der Genitalorgane. Infolgedessen sinkt der Blutdruck. Die vermehrte Blutfülle in den Genitalien in Verbindung mit erhöhter Reflexerregbarkeit im Sakralmark (Erektionszentrum) erklärt die Wirkung als Aphrodisiakum. Bei Säugetieren sieht man nach kleinen Dosen Lebhaftigkeit, Hyperämie verschiedener peripherer Teile, Turgor in den Testes und Erektionen, nach großen Dosen starke Aufregung mit langdauernden Erektionen, Muskelzittern, Salivation und Diarrhöe sowie Krämpfe. Beim Menschen wird Yohimbin mit wechselndem Erfolg angewandt bei neurasthenischer Impotentia coeundi, und ist in letzter Zeit auch als gefäßerweiterndes und blutdruckherabsetzendes Mittel bei Arteriosklerose versucht worden. Von dem Hydrochlorid, *Yohimbinum hydrochloricum*, gibt man bei Impotenz *innerl.* 0,005—0,015—**0,03** dreimal tägl., in hartnäckigen Fällen 0,01—0,02 *subkutan.* Bei Arteriosklerose 0,005—0,01 *subkutan* 2—3 mal wöchentlich. *Muiracithin*, Pillen, die Lecithin und je 0,1 Fluidextrakt von Muira Puama enthalten, in Brasilien als Aphrodisiakum gebraucht; 2 Pillen 3 mal täglich.

Bei Arteriosklerose wendet man in Frankreich die auf verschiedenen Bäumen schmarotzende Mistel, *Viscum album*, an, die aus nicht näher bekannter Ursache ein Sinken des Blutdrucks hervorbringt; zwei saponinähnliche Körper werden als die wirksamen Bestandteile betrachtet. *Innerl.* als wässeriger Extrakt („Guipsine") 0,3—0,5 tägl.

29. Chinin.

Die Chinarinde enthält ungefähr 20 verschiedene Alkaloide, von denen indessen nur das *Chinin* und seit kurzem auch das *Chinidin* größere medizinische Bedeutung erhalten haben.

Wirkungen. Chinin nimmt eine Sonderstellung unter den Pflanzenalkaloiden ein. Die meisten andern haben ihre einigermaßen wohl abgegrenzten Angriffspunkte im Organismus, indem sie auf bestimmte Gewebselemente, z. B. die des Nervensystems, einwirken und andere verschonen. Das Chinin dagegen ist ein universales **Protoplasmagift,** das in genügender Konzentration so ziemlich auf alle Zellen vernichtend wirkt, auch auf die, in denen nur rein vegetative Prozesse stattfinden.

Der Einfluß auf das lebende Protoplasma kann am deutlichsten bei niederen Organismen, die selbständige Bewegungen ausführen, beobachtet werden. Man kann die Lebhaftigkeit, Langsamkeit oder das Aufhören der Bewegungen unter dem Mikroskop verfolgen und so einen Maßstab für die Vitalität der Organismen gewinnen. Die meisten solcher Organismen sterben rasch, selbst in sehr verdünnten Chininlösungen (grundlegende Untersuchungen von Binz 1867). Am stärksten scheint es auf relativ große, protoplasmareiche, von keiner dicken Zellwand geschützte *Infusorien* zu wirken. Bringt man z. B. einen Tropfen faulenden Heuinfuses, in dem es von lebhaft schwimmenden Infusorien wimmelt, auf dem Objektträger mit einem Tropfen einer Chininlösung 1:20000 zusammen, so sieht man, daß die Infusorien nach 5 Minuten träge werden, nach ein paar Stunden hat jede Bewegung aufgehört, und einige Stunden später sind nur noch körnige, detritusartige Reste zu sehen. Eine ähnliche Empfindlichkeit findet sich bei Amöben, z. B. den Malariaamöben, die in ihrer Entwicklung gehemmt werden, wenn nur Spuren von Chinin vorhanden sind. Die pflanzlichen Mikroorganismen, *Kokken*, *Bazillen* und *Bakterien* zeigen ein sehr wechselndes Verhalten; einzelne sind sehr empfindlich, andere verhältnismäßig widerstandsfähig gegen Chinin. Zu den widerstandsfähigsten von allen Mikroorganismen gehören die Schimmelpilze, die bekanntlich ausgezeichnet in der gewöhnlichen Chininmixtur (aus Chin. sulfuric. bereitet) gedeihen, und die Rekurrensspirillen, die von schwächeren als $^1/_2$ proz. Chininlösungen nicht affiziert werden; es stimmt dies durchaus mit der klinischen Erfahrung, daß Chinin bei Febris recurrens wirkungslos ist, überein.

Auch das Protoplasma höherer Organismen reagiert etwas verschieden auf Chinin. Die *weißen Blutkörperchen* zeichnen sich, wie die morphologisch verwandten Amöben, durch eine außerordentliche Empfindlichkeit aus. Sie weisen schon in Lösungen von 1:20000 deutliche Lähmungssymptome auf, und bringt man in die erwärmte feuchte Kammer, worin sie wie im Körper die bekannten langsamen amöboiden Bewegungen zeigen, Chinin im Verhältnis 1:10000, so stellen sie sofort jede Bewegung ein. Schon in der Konzentration, in der Chinin nach größeren Dosen im Blut zirkuliert, wirkt es so auf die Leukocyten, daß sie, wie Binz durch Beobachtungen am Mesenterium des Frosches nachgewiesen hat, die Fähigkeit verlieren, aus den Gefäßen auszuwandern (die Eiterbildung wird gehemmt). Beim Menschen sinkt nach großen Dosen ($^1/_{20\,000}$ des Körpergewichtes) die Anzahl der weißen Blutkörperchen auf $^1/_4$ der normalen. Auch die roten Blutkörperchen können, wenn auch selten, schon durch größere therapeutische Dosen geschädigt werden (Hämolyse).

Hand in Hand mit der Aufhebung der Bewegungsfähigkeit des Protoplasmas geht eine Einschränkung seiner *chemischen Wirksamkeit.* Bringt man altes, der Luft ausgesetztes und dadurch peroxydhaltiges Terpentin und Guajaktinktur mit ein paar Tropfen Blut zusammen, so tritt wie bekannt, augenblicklich eine blaue Färbung auf (Oxydation), fügt man nur eine Spur Chinin (1:20000) zu, so wird die Reaktion gehemmt. In frisch ausgeschnittenen noch lebenden Nieren, durch die man benzoesäurehaltiges Blut leitet, wird die Benzoësäure durch Paarung mit Glykokoll in Hippursäure übergeführt; setzt man dem Blut etwas Chinin zu, so wird diese Synthese gehindert.

Auf die **Körpertemperatur** hat Chinin beim gesunden Menschen nur wenig Einfluß. Bei den meisten Fieberkrankheiten dagegen erzeugt es in mittelgroßen, nicht toxischen Dosen starken Temperaturabfall. Es lag nahe, diese Wirkung mit dem eben erörterten Einfluß auf chemische Prozesse in Verbindung zu setzen und das Sinken der Temperatur als Folge verminderter Wärmeproduktion aufzufassen.

Neuere sehr eingehende Untersuchungen (Hardikar unter Cushny 1924—1925) scheinen jedoch zu ergeben, daß sich weder bei normalen noch bei fiebernden Tieren oder Menschen eine Herabsetzung des Sauerstoffverbrauchs und der Kohlensäureausscheidung oder des Stickstoffumsatzes nachweisen läßt. Auch Kalorimeterversuche haben keine entscheidenden Resultate ergeben. Auf welche Weise die Temperatur herabgesetzt wird, ist daher noch nicht geklärt. Von den neueren Antipyreticis unterscheidet sich das Chinin dadurch, daß sowohl die Abkühlung wie die erneute Steigerung zu febriler Temperatur mehr allmählich erfolgen (s. nächstes Kapitel). Vor kurzem hat man gefunden, daß Chinin eine schwache Insulinwirkung hat (Löw und Pfeiler).

Quergestreifte Muskulatur. Chinin erzeugt zunächst vorübergehende Steigerung, dann Abnahme der absoluten Kraft und Arbeitsleistung und schließlich Absterben mit rasch eintretender Totenstarre. Die Resultate sind dieselben, ob die Muskeln vorher kurarisiert sind oder nicht; die Wirkung trifft also die kontraktile Substanz selbst, unabhängig von den Nerven.

Wahrscheinlich unterliegt das **Herz** ganz demselben Einfluß wie die Skelettmuskeln (Santesson). Kleine Mengen machen den Puls frequent und erhöhen den Blutdruck, große erzeugen langsamen Puls und niedrigen Blutdruck. Da Atropin die Pulsfrequenz nicht verändert, so ist es gerechtfertigt, eine Schwächung der motorischen Apparate des Herzens anzunehmen. Die herabgesetzte Herzarbeit hat ohne Zweifel Anteil an den Kollapstemperaturen, die sehr große Dosen bei Fieberpatienten hervorrufen können.

Glatte Muskeln. Die Kontraktionen des Uterus werden von Chinin verstärkt. Bei pathologischen Milzvergrößerungen, bei Tieren auch unter normalen Verhältnissen, verkleinert sich unter Chiningebrauch das Volumen der Milz; es ist jedoch nicht entschieden, ob dies eine Folge der Kontraktion ihrer Muskeln ist.

Große Chinindosen rufen beim Menschen Symptome von seiten des **Zentralnervensystems**, hauptsächlich des Gehirns, hervor: Schwindel, Kopfschmerz, sehr oft Ohrensausen und Taubheit, Amblyopie oder sogar völlige Blindheit, Verwirrung des Denkens (Chininrausch) und soporöse Zustände. In seltenen Fällen hat man Bewußtlosigkeit, begleitet von Delirien und Konvulsionen, sowie Tod unter Kollapssymptomen, d. h. Lähmung des Zentralnervensystems und Herzens beobachtet. Die Herzschwäche hat einen wesentlichen Anteil an dem tödlichen Ausgang, aber die Atmung steht doch eher still als das Herz. Es sind Todesfälle nach 2 g beobachtet worden, in der Regel gilt indessen 8—10 g oder mehr als letale Dosis. Da Chinin rasch ausgeschieden wird, tritt meist Heilung ein, aber Taubheit und Sehschwäche oder Blindheit können sich wochen- oder monatelang halten.

Lokale Wirkungen. Chinin hat einen sehr intensiven und anhaltenden *bitteren Geschmack* (merkbar bei Verdünnung von 1:10000), der reflektorisch etwas Salivation hervorruft. Gegenüber der Magenverdauung scheint es sich in kleinen Dosen ziemlich indifferent zu verhalten. Längere Zeit fortgesetzter Gebrauch großer Dosen kann katarrhalische Symptome hervorrufen, Empfindlichkeit im Epigastrium, Übelkeit und Erbrechen. Oft kann Chinin jedoch lange Zeit ohne solche Wirkungen genommen werden. Subkutane Injektionen bewirken zuerst Schmerz und darauf eine langanhaltende Lokalanästhesie.

Aufnahme und Ausscheidung. Chinin wird leicht sowohl von den Schleimhäuten wie vom subkutanen Gewebe aus resorbiert. Im Organismus verschwinden, d. h. werden zersetzt, ungefähr 60—70%; der Rest findet sich unverändert im Harn wieder. Die Hauptmenge wird schon innerhalb 24 Stunden ausgeschieden, ein kleiner Teil am nächsten Tage, und nach 72 Stunden scheint der Körper nichts mehr oder nur noch Spuren zu enthalten. Im Blut wird das Chinin von den Erythrocyten gespeichert.

Ab und zu stößt man auf eine ausgesprochene **Idiosynkrasie** gegen Chinin. Sie äußert sich in den verschiedensten Hauteruptionen, z. B. scarlatinaähnlichem Erythem, das von Fieber begleitet sein kann, Ekzem, abgegrenzten Ödemen, Blutaustritten unter die Haut, vielleicht auch in Darm und Nieren. Manche Patienten sind so empfindlich, daß ein paar Dezigramm Chininsalz oder einige Eßlöffel Chinadekokt genügen, um universelle Urticaria hervorrufen. Idiosynkrasie

kann plötzlich eintreten bei Individuen, die früher Chinin ohne alle Beschwerden vertragen haben. Injiziert man Meerschweinchen intraperitoneal das Serum eines idiosynkrasischen Menschen, so wird deren Empfindlichkeit gegen Chinin stark gesteigert. Sehr selten ist die *konträre* oder *paradoxe Wirkung*, die Chinin mit andern Antipyreticis gemein hat, und die darin besteht, daß statt des erwarteten Temperaturabfalls heftige, von Frostanfällen begleitete Temperatursteigerungen auftreten.

Therapeutische Anwendung. Chinin ist das ideale *Spezifikum gegen Malaria*; es erfüllt die Forderung, die bei Infektionskrankheiten das höchste Ziel der Behandlung bildet, nämlich die Mikroorganismen zu töten, ohne dem infizierten Organismus zu schaden. Die Wirkung wurde, ehe man die parasitäre Natur des Sumpffiebers kannte, irgendwelchem Einfluß auf das Nervensystem zugeschrieben. Wie wir jetzt wissen, beruht sie darauf, daß Chinin für die meisten Malariaparasiten ein so starkes Gift ist, daß sie in der höchst verdünnten Lösung, in der es ohne Schaden für den Menschen im Blute zirkulieren kann, zugrunde gehen. Chinin wirkt am besten bei dem gewöhnlichen Wechselfieber mit quotidianem, tertianem oder quartanem Typus und wird gewöhnlich während der Apyrexie verabreicht; entweder in mehreren Dosen von 0,5 g oder in größeren Einzeldosen (1,0—2,0). Man wählt den Zeitpunkt der Chinindarreichung so, daß während des nächsten Anfalls die größtmögliche Chininmenge im Blute vorhanden ist, also ein paar Stunden, bevor die Temperatursteigerung zu erwarten ist, zur Zeit wo die Sporen (Merozoiten), aus denen durch ungeschlechtliche Teilung neue Generationen hervorgehen, frei im Blute schwärmen. Schon der erste Anfall kann abgeschnitten werden; meist kommt er doch, aber schwächer als der vorhergehende, und bei fortgesetzter Behandlung, z. B. 3 Tage lang, nehmen die Anfälle immer mehr an Stärke ab und bleiben schließlich ganz aus. Nach einer Woche ist die Kur zu wiederholen, um einem Rezidiv vorzubeugen. Einige weichen von der hier geschilderten Methode ab und geben mit gutem Resultat 0,2 g alle 2 Stunden. Die remittierenden und kontinuierlichen Fieber erfordern große Dosen oder intravenöse Chinininjektionen. Besonders bei veralteten Fällen kann unter Chiningebrauch Hämolyse mit Ausscheidung von Blutfarbstoff im Urin (Schwarzwasserfieber) auftreten.

Aus der Natur der Wirkung folgt, daß Chinin auch *prophylaktisch* gegen Malaria gebraucht werden kann; da es aber schnell ausgeschieden wird, ist der Schutz der einmaligen Dosis nur kurz, und eine neue nötig, bald nachdem die erste den Körper verlassen hat. Über die praktische Durchführung der Prophylaxe sind die Meinungen ge-

teilt; teils werden 0,5—1,0 jeden oder jeden zweiten Tag empfohlen, teils größere Dosen (1,0—2,0) einmal wöchentlich. Gegen die nach überstandener Malaria zurückbleibende Kachexie ist Chinin weniger wirksam.

Bei *andern Fieberkrankheiten* ist die Anwendung des Chinins in letzter Zeit sehr eingeschränkt worden, einerseits weil die strenge Antipyrese ihre Anhänger verloren hat und dann, weil viele neuere Mittel ihm den Rang streitig gemacht haben. Ein Urteil zwischen ihnen und dem Chinin zu fällen, mag den Lehrbüchern der Therapie überlassen bleiben. Eine spezifische Wirkung auf andere Fieberkrankheiten als Malaria ist für das Chinin nicht sicher erwiesen. Wie andere Antipyretika gibt man es am besten abends, so daß die Wirkung mit der im Laufe der Nacht beginnenden spontanen Remission zusammenfällt.

Als schmerzstillendes Mittel bei *Neuralgien* und *Cephalalgie* steht Chinin entschieden hinter Antipyrin, Phenacetin und andern der neueren Antipyretika zurück. Doch kann es, selbst in Fällen wo Malaria ausgeschlossen erscheint, bei Schmerzen von regelmäßig wiederkehrendem Typus in einer Weise wirken, die beinahe spezifisch genannt werden kann.

Bei allerlei *Schwächezuständen* nach akuten und chronischen Krankheiten, nach Blutverlusten und Erkrankungen, die Anämie erzeugen, wird Chinin in der Erwartung appetitanregender und „stärkender" Wirkungen viel angewandt und häufig überschätzt. Es ist besonders indiziert, wo Schwäche und Anorexie Ursachen haben, die Chinin entfernen kann, z. B. Folgeerkrankungen nach Malaria oder febrile Rekonvaleszenz, wo es indirekt appetitanregend wirken kann, indem es das die Anorexie bedingende Fieber heilt. — Besondere Wirkungen bei Anämie besitzt Chinin nicht. Eine weitere Anwendung als dem reinen Alkaloid kann man dem Chinarindendekokt geben, das zugleich den Bitterstoff Chinovin und Chinagerbsäure enthält.

Bei *schwacher Wehentätigkeit* gibt man Dosen von einem halben Gramm, um kräftigere Uteruskontraktionen hervorzurufen.

Von vielen wird Chinin als das beste von all den verschiedenen gegen *Keuchhusten* empfohlenen Mitteln angesehen. „Nicht komplizierte Fälle von Keuchhusten kann man oft in etwa 2 Wochen heilen sehen, wenn es gelingt, dem Kind zweimal täglich so viele Dezigramm salzsaures Chinin beizubringen, als es Jahre zählt. Bei älteren Kindern sind kleinere Dosen hinreichend" (Binz). Macht der überaus bittere Geschmack der gewöhnlichen Salze die Anwendung zu schwierig, so kann das schwerlösliche und daher weniger schlecht schmeckende gerbsaure Chinin oder besser eine der unten erwähnten neueren Verbindungen (Euchinin, Aristochin usw.) gebraucht werden; alle diese

sind in Wasser schwer löslich oder unlöslich und daher beinahe oder ganz ohne Geschmack, haben aber die typischen Wirkungen.

Die gewöhnlichen Chininsalze können nicht als Lokalanästhetika gebraucht werden, da sie zu stark reizen. Durch Kombination mit Harnstoff wird die letztgenannte Wirkung gemildert, während die Lokalanästhesie stärker und anhaltender wird; eine solche Kombination wird jetzt zuweilen in der kleinen Chirurgie angewandt.

Die übrigen Chinaalkaloide wirken, soviel man weiß, ungefähr wie Chinin. Eines davon, das **Chinidin**, hat eine ausgedehnte Anwendung gefunden, nachdem es im Jahre 1918 von Frey als ein häufig wirk-

Fig. 23. 49jähr. Patientin, Vorhofflimmern und Arhythmia perpetua. Elektrokardiogramm, III. Ableitung. Obere Kurve: Vorhofkontraktionen 456 pro Minute, Ventrikelkontraktionen 144, Puls sehr unregelmäßig. Untere Kurve: Nach 3,8 g Chinidin im Laufe von 4 × 24 Stunden; regelmäßiger Puls, Vorhofkontraktionen 80, Ventrikelkontraktionen 80. Dauer des Erfolges bis jetzt 1 Jahr. (Koppang.)

sames Mittel gegen *Vorhofflimmern* und die dadurch verursachte *Arhythmia perpetua* empfohlen worden ist. Die bisher gesammelten Erfahrungen ergeben, daß man oft regelmäßige Herzaktion erzielt (s. Fig. 23) und daß das Resultat von langer Dauer sein kann. Auch das anfallsweise auftretende Vorhofflimmern mit *paroxystischer Tachykardie* kann ein dankbares Objekt für die Chinidinbehandlung bilden. Bei *extrasystolärer Arhythmie* sind die Resultate unsicher, aber zuweilen gut. Man nimmt an, daß die Wirkung auf einem erregbarkeitsherabsetzenden Einfluß auf die Muskulatur und auf einer Verlängerung der refraktären Phase beruht (Lewis). Chinin wirkt ähnlich, aber viel schwächer. Das Chinidin ist überhaupt ein stark wirkendes Mittel, das Kollaps hervorrufen kann; die Behandlung ist daher mit einer Probedosis einzuleiten. Mehrmals hat man Embolien im großen oder kleinen Kreislauf beobachtet; der Grund dafür ist, daß flimmernde

Atrien Thromben beherbergen können, die bei verbesserten Kontraktionen losgerissen werden. Chinidin und Digitalis werden nicht gleichzeitig angewendet; starke Insuffizienssymptome werden zunächst in der üblichen Weise behandelt (Bettruhe, Digitalis).

Neuere Chininderivate.

Die Konstitution des Chinins ist jetzt im wesentlichen bekannt. Seine Muttersubstanz ist das in derselben Pflanzenfamilie vorkommende Alkaloid Cupreïn, dessen Kern aus Piperidin und Chinolin besteht. Man weiß ferner, daß Chinin Methylcupreïn ist, und daß die Methylierung wichtig ist, da das Cupreïn viel weniger wirksam ist als das Chinin. Die synthetische Chemie hat sich in letzter Zeit eifrig mit der Aufgabe beschäftigt, durch Veränderungen des Moleküls die parasitenfeindlichen Eigenschaften so zu entwickeln, daß sie sich auch auf andere Mikroorganismen als die Malariaamöben erstrecken (Morgenroth). Es hat sich herausgestellt, daß die durch Anlagerung eines Wasserstoffatoms entstehenden Hydroverbindungen sehr wirksam sind und daß die bakteriziden Eigenschaften noch weiter zunehmen, wenn das Methyl durch andere Alkoholradikale ersetzt wird. Untenstehende Zusammenstellung zeigt, in welcher Verdünnung einige von den neuen Verbindungen im Laufe von 24 Stunden Streptokokken und Staphylokokken abtöten:

Methylcupreïn (Chinin)	1: 1—4000
Methylhydrocupreïn (Hydrochinin)	1: 4—6000
Äthylhydrocupreïn (Optochin)	1: 2—8000
Isoamylhydrocupreïn (Eucupin)	1:20—40 000
Isobutylhydrocupreïn (Vuzin)	1:40—80 000.

Einigermaßen parallel mit der bakteriziden Kraft nimmt auch die lokalanästhesierende Wirkung zu, die viel anhaltender ist als die des Kokains, deren Ausnützung jedoch durch die gewebeschädigenden Eigenschaften der Chininderivate begrenzt wird.

Die oben gemachten Angaben gelten für Strepto- und Staphylokokken. Einzelne Verbindungen besitzen außerdem eine elektive Giftigkeit gegenüber bestimmten Mikroorganismen. *Äthylhydrocupreïn* oder *Optochin* zeichnet sich vor dem Chinin durch eine sehr starke Wirkung auf Pneumokokken aus, die es schon in einer Konzentration von 1:3—400 000 tötet. Infolge dieser Eigenschaft ist das neue Alkaloid ein wertvolles Mittel gegen die *Pneumokokkeninfektion des Auges* (*Ulcus serpens corneae*). Innerlich hat man es bei *Pneumonie* gegeben, aber sein Wert ist hierbei umstritten und wird weiter dadurch geschmälert, daß es eine viel stärkere Affinität zum N. opticus besitzt als das Chinin und in vielen Fällen dauernde Sehstörungen

verursacht hat. *Eucupin* und *Vuzin* werden in der Chirurgie als Antiseptika gebraucht.

Plasmochin. Die drei Malariaerkrankungen Tertiana, Quartana und die Geißel der warmen Länder, die oft tödlich verlaufende Malaria tropica, werden durch drei verschiedene Plasmodiumarten hervorgerufen, die für ihren Lebenszyklus (Generationswechsel) zwei Wirte brauchen, nämlich Mensch und Mücke. Wenn die Mücke den Menschen sticht (a, Fig. 24), entwickeln sich bei diesem zunächst ungeschlechtliche Generationen, später auch geschlechtliche Elemente, die den gemeinsamen Namen Gameten tragen. Die Befruchtung erfolgt jedoch nicht beim Menschen, sondern die Gameten gelangen, wenn eine Mücke Blut saugt (b, Fig. 24) in deren Körper und hier geschieht die Paarung, die zu der geschlechtlichen Generation führt, deren Entwicklung mit der Übertragung auf den Menschen abschließt. Kann dieser Circulus vitiosus an irgendeiner Stelle unterbrochen werden, so ist damit die epidemische Ausbreitung verhindert. — Wenn das Chinin oben als das ideale Malariamittel bezeichnet worden ist, so ist nach den neueren Untersuchungen doch eine Einschränkung notwendig. Es tötet beim Menschen alle anderen Entwicklungsformen, nur nicht die Tropica-Gameten. Hier greift das neue Chinolinderivat Plasmochin ein, in dem es nach Mühlens u. a. auch diese Gameten tötet und also die Mücke hindert Ansteckungsträger zu werden. Bei durchgeführtem Gebrauch darf man also erwarten, die epidemische Verbreitung der gefährlichsten Malariaform einzuschränken. Die Zukunft wird zeigen, welche Bedeutung dem neuen Mittel zukommt. Von vornherein scheint es aussichtsvoller zu sein, den Patienten täglich einige Tabletten Plasmochin zu geben, auch wenn die Kur ein paar Wochen dauert, als die Mücken durch Austrocknung oder Petroleumbehandlung ihrer Aufenthaltsorte

Mensch	Mücke
← a	
Ungeschl. Gen.	
Te: Ch. + Pl. +	
Qu: Ch. + Pl. +	Geschl. Gen.
Tro: Ch. + Pl. ±	
↓	↑
Gameten ♂ und ♀.	Gametenpaarung
Te: Ch. + Pl. +	
Qu: Ch. + Pl. +	
Tro: Ch. ÷ Pl. +	
b →	

Fig. 24. Schema der Chinin- und Plasmochinwirkung. a: Die Mücke infiziert den Menschen, b: der Mensch infiziert die Mücke. Te: Tertiana. Qu: Quartana. Tro: Tropica. Ch: Chinin. Pl: Plasmochin.

auszurotten. Andererseits tötet das Plasmochin nicht mit Sicherheit die ungeschlechtlichen Formen der Tropica beim Menschen, bringt also nicht zuverläßig klinische Heilung. Die zweckmäßige Behandlung der tropischen Malaria wird also darin bestehen, Chinin und Plasmochin zu geben. Dazu dient das Präparat Plasmochinum compositum, das beide Substanzen enthält. Als Nebenwirkung wird erwähnt, daß das Plasmochin nicht selten Cyanose hervorruft, die lange dauern kann, aber nicht weiter gefährlich zu sein scheint.

Präparate und Dosen.

Cortex Chinae. Die jetzt offizinelle Rinde stammt von mehreren in warmen Zonen angebauten Cinchonaarten (Rubiaceae), speziell von C. succirubra. Sie bildet röhren- oder rinnenförmige, oft mehrere Dezimeter lange Stücke, deren Bast eine rotbraune Farbe hat. Früher kam die Rinde aus den Heimatländern der Pflanze in Südamerika. Dort wachsen zahlreiche Arten der Cinchonafamilie wild, namentlich in den östlichen Hochlanden der Anden, wo sie in der sogenannten Nebelregion (1000—3000 m) einzeln oder in kleinen Gruppen angetroffen werden, ohne zusammenhängende Wälder zu bilden. Die Familie ist nach dem spanischen Vizekönig von Peru, Don Geronimo Hernandez de Cabrera Bobadilla y Mendoza Conte de Cinchon, genannt, dessen Gemahlin 1638 durch die Rinde von einer Intermittenserkrankung geheilt wurde. Da zu befürchten stand, daß die amerikanischen Sammler durch ihr schonungsloses Fällen die Bäume ausrotten würden, begannen die Holländer und Engländer in den Jahren 1850—60 in ihren asiatischen Kolonien Plantagen anzulegen, von woher jetzt die alte Welt versorgt wird. Durch rationelle Kultur wird der Alkaloidgehalt bis auf 15% und mehr gesteigert: von der offizinellen Rinde werden indessen nur 6,5% verlangt. *Innerl.* als 10proz. Dekokt 3—4 mal tägl. 1 Eßlöffel.

Extractum Chinae spirituosum, trockener Extrakt. *Innerl.* 0,5—1,5 mehrmals tägl. in Pulvern oder Pillen.

Extractum Chinae fluidum, $^1/_2$—1 Teelöffel mehrmals tägl.

Tinctura Chinae $^1/_2$—1 Teelöffel mehrmals tägl.

Tinctura Chinae composita (aus Chinarinde, Pomeranzenschale, Enzianwurzel und Zimt). $^1/_2$—1 Teelöffel dreimal tägl. vor dem Essen (appetitanregend).

Vinum Chinae, innerl., eßlöffelweise; ebenso

Vinum Chinae ferratum, der $^1/_2$% Chin. ferro-citric. enthält.

Chininum hydrochloricum, Chininhydrochlorid, $C_{20}H_{24}O_2N_2 \cdot HCl + 2H_2O$, weiße Nadeln, in 35 Teilen kalten Wassers löslich. Es ist das zweckmäßigste von allen Chininsalzen und enthält etwa 82% Chinin; die nicht fluoreszierenden Lösungen halten sich rein, während die Lösungen des Sulfates, das nur 72% des Alkaloides enthält, sehr zum Verschimmeln geneigt sind. Die Dosen bei Intermittens sind oben genannt. Als Antipyretikum innerl. 0,5—1,0—2,0. Bei Kindern so viele Zentigramm, als das Kind Monate, oder so viele Dezigramm, als es Jahre zählt. Man gibt es Erwachsenen am besten in Oblaten oder Pillen, Kindern in Lösung oder Pulvern mit Zucker. Der bittere Geschmack wird jedoch durch keinen Zusatz verdeckt. Zur *subkutanen* Injektion: Chinin. hydrochlor. 3,0, Urethani 1,5, Aqu. 3,0, 1 ccm = 0,37 salzs. Chin., oder: Chinin. hydrochlor. 3,0, Antipyrini 2,0, Aqu. 0,6, 1 ccm = 0,33 salzs. Chin.

Chininum sulfuricum, Chininsulfat, $(C_{20}H_{24}O_2N_2)_2H_2SO_4 + 8H_2O$. Weiße, seidenglänzende Nadeln, löslich in 800 Teilen kalten Wassers mit stark blauer

Fluoreszenz. Dosen wie oben. Das sehr leicht lösliche *Chininbisulfat* (Ch. bisulfuricum) hat als Salbe Anwendung gegen Ekzema solare gefunden; es soll die ultravioletten, chemischen Strahlen, die am stärksten irritierend auf die Haut wirken, absorbieren.

Chininum tannicum, gerbsaures Chinin, gelblichweißes, amorphes, schwerlösliches Pulver von schwach bitterem Geschmack. Enthält nicht ganz die Hälfte der Chininmenge wie das salzsaure Salz und wird daher in ungefähr doppelt so großen Dosen verordnet.

Chininum ferro-citricum, rotbraune Blättchen, keine chemische Verbindung, sondern eine Mischung der Bestandteile, die der Name angibt. *Innerl.* 0,2—0,5 pro dosi.

Chininum hydrochloricum et *Urea hydrochlorica*, $C_{20}H_{24}O_2N_2HCL—CO(NH_2)_2HCL + 5H_2O$. Farblose Prismen oder weißes Pulver, sehr leicht löslich in Wasser. Reizt etwas, da die Reaktion schwach sauer ist. *Äußerl.* zur *subkutanen* Injektion $^1/_2$proz. Lösung. Auf *Schleimhäute* bis 20proz. Lösung. Dieselbe Konzentration kann auch *intramuskulär* bei Malaria angewandt werden, Dosis 1,0 einmal tägl.

Chineonalum, das Chininsalz der Diäthylbarbitursäure, weiße, schwerlösliche Kristalle. *Innerl.* gegen Keuchhusten 0,1—0,2 dreimal tägl.

Euchininum, Chininkohlensäureäthylester, $C_{24}H_{23}O_2N_2CO \cdot OC_2H_5$, weiße, schwerlösliche, schwach bittere Nadeln. *Innerl.* in Dosen wie das salzsaure Chinin.

Aristochininum, Chininkohlensäureester, $(C_{22}H_{23}O_2N_2)_2CO$, weiße unlösliche Kristalle ohne Geschmack. *Innerl.* in Dosen wie das vorhergehende. Gegen Keuchhusten wird empfohlen für Kinder unter 1 Jahr 0,05—0,1, für ältere Kinder 0,3 dreimal tägl.

Chinidinum sulfuricum, weiße in Wasser lösliche Kristalle. *Innerl.* bei Arhythmie; zunächst eine Probedosis von 0,2. Wird diese gut vertragen, so gibt man am folgenden Tag 0,2 morgens und abends, später bis 0,4 dreimal tägl. Ist die Arhythmie nach 6—8 Tagen nicht verschwunden, so gibt man die Behandlung auf. Nach erreichter Wirkung hört man mit der Darreichung auf oder läßt eine Zeitlang 0,1 tägl. nehmen.

Äthylhydrocupreïnum, Optochinum hydrochloricum, weißes, in Wasser lösliches, kristallinisches Pulver. *Äußerl.* 1proz. Lösung zur Einträufelung ins Auge mehrmals täglich.

Äthylhydrocupreïnum, Optochinum basicum, Optochin, weißes, fast unlösliches Pulver; wird wegen der langsameren Resorption und milderen Wirkung bei Pneumonie gegeben. *Innerl.* 0,2 alle 4 Stunden, in 24 St. 1,2. *Äußerl.* für das Auge 1—2proz. Salbe oder Lösung in Olivenöl.

Eucupinum, weißes, in Öl lösliches Pulver. *Äußerl.* in 5—20proz. Lanolinsalbe bei ulzerierendem Karzinom als schmerzstillend und desinfizierend. *Eucupinum bihydrochloricum*, leicht löslich in Wasser. *Äußerl.* auf Wunden in $^1/_3$proz. oder etwas stärkerer Lösung. Durch wiederholte tägliche Ausspülungen mit 70 ccm einer $^1/_2$proz. Lösung des wasserlöslichen *E. bihydrochloricum* gelang es, den Nasenrachenraum von Meningokokken zu befreien. Gegen Diphtherie in 5proz. alkoholischer Lösung zur Pinselung mehrmals täglich.

Vucinum, Eigenschaften und Wirkungen gleichen denen des Eucupins. Anwendung als Antiseptikum in halb so starker Konzentration.

Plasmochinum, weißes Pulver. *Innerl.* 0,02 fünfmal tägl. 5—7 Tage, darauf einige Tage Pause, neue Behandlung, Pause usf. 4—6 Wochen lang. Man hat auch andere Schemata vorgeschlagen.

Plasmochinum compositum, Tabletten zu je 0,01 Plasmochin und 0,125 Chininhydrochlorid. *Innerl.* 3 Tabl. 3 mal tägl.

30. Gruppe des Antipyrins.

(*Antipyrin, Acetanilid, Phenacetin.*)

Chemische Übersicht. — Einleitung. Nachdem die Chinarinde 1640 in Europa eingeführt worden war, waren sie und später das Chinin lange Zeit die einzigen zuverlässigen Antipyretika, die die Medizin kannte. Erst vom Jahre 1875 an wandte man auch die Salicylsäure an, deren Einfluß auf febrile Temperaturerhöhungen damals entdeckt wurde. Unter der antipyretischen Strömung, die vor ungefähr 40 Jahren die Fieberbehandlung beherrschte, wurden Chinin und Salicylsäure im ausgedehntesten Maße gebraucht, brachten aber bei den großen und häufigen Dosen, die man damals für notwendig ansah, oft unwillkommene Nebenwirkungen mit sich. Das starke Bedürfnis nach Fiebermitteln, die ohne schädliche Nebenwirkung die Temperatur herabsetzen sollten, rief umfassende, in praktischer wie theoretischer Hinsicht außerordentlich bedeutungsvolle Untersuchungen hervor, deren Ziel es war, auf synthetischem Wege Substanzen zu finden, denen die verlangten Eigenschaften zukämen. Diese Untersuchungen sind, obwohl die Zeit der strengen Antipyrese vorüber ist, bis in die neueste Zeit fortgesetzt worden und haben der praktischen Medizin mehrere ihrer wertvollsten und meistbenutzten Arzneimittel geschenkt, die, wenn sie auch zumeist aus andern Gesichtspunkten, als um die Temperatur herabzusetzen, gebraucht werden, unter der Bezeichnung „*neuere Antipyretika*" zusammengefaßt werden. Sie zerfallen sowohl historisch wie chemisch und pharmakologisch in mehrere Gruppen.

1. *Chinolinderivate.* Zunächst studierte man das Chininmolekül, um seine Wirkungen durch chemische Veränderungen in der beabsichtigten Weise zu modifizieren. Die Konstitution des Chinins festzustellen gelang damals nicht, aber man fand bei diesen Untersuchungen, daß unter seinen Spaltungsprodukten konstant *Chinolin* auftrat, eine farblose, sich an der Luft bald gelb färbende Flüssigkeit, die mit Säuren kristallinische Salze bildet. Verschiedene Derivate wirkten sowohl antiseptisch als antipyretisch, erzeugten aber leicht Kollaps. Ihre Glanzperiode war sehr kurz, da sie bald vollständig in den Schatten gestellt wurden vom:

2. *Antipyrin* (Knorr-Filehne 1884). Dies wurde ebenfalls in der Absicht, synthetisch zu einem chininähnlichen Körper zu kommen, dargestellt. Daß das Resultat ein so wertvolles Arzneimittel wie das Antipyrin war, war eigentlich ein Glückszufall, denn sowohl die Vor-

stellung von der Konstitution des Chinins, die als Vorbild diente, wie die Auffassung von der Konstitution des Antipyrins, die man anfangs hatte, waren fehlerhaft. Man nahm an, daß es Phenylhydrazin, woraus es hergestellt wurde, in seinem Molekül enthielt. Statt dessen bildete sich ein neuer Ring, Pyrazol, der auch im Organismus kein Phenylhydrazin abgibt. Wäre dies der Fall, so würde das Antipyrin wenig brauchbar sein, denn Phenylhydrazin ist ebenso wie seine einfacheren Derivate zu giftig. Sie wirken wohl temperaturherabsetzend, bringen aber Kollaps und daneben gefährliche Blutveränderungen hervor.

C_6H_5—NH—NH_2

Phenylhydrazin.

NH
N CH
CH CH

Pyrazol.

NC_6H_5
CH_3N CO
$CH_3 \cdot C$ CH

Phenyldimethylpyrazolon
(= Antipyrin).

3. *Acetanilid* oder *Antifebrin.* Mit dem Acetanilid nimmt die Synthese der Antipyretika eine neue Wendung. Seine Einführung beruht auf der wichtigen Beobachtung, daß Anilinderivate temperaturherabsetzende Wirkung haben (Cahn und Hepp 1886). Das reine Anilin und seine Salze wirken allzu heftig und rufen wie das Phenylhydrazin gefährlichen Kollaps und Zerstörung der roten Blutkörperchen hervor. Wird an Stelle eines H der Amidogruppe ein Säurerest, z. B. Acetyl, eingeführt, so nimmt zwar die Giftigkeit ab, aber der Charakter der Wirkung bleibt derselbe, weil im Organismus durch Spaltung des Esters ganz allmählich wieder Anilin entsteht. Die Wirkung des Acetanilids ist also eine gemilderte und protrahierte Anilinwirkung, und es kann in großen Dosen oder bei zu langanhaltendem Gebrauch die gefährlichen Eigenschaften des Anilins zeigen.

NH_2
Anilin.

$NH(CH_3CO)$
Acetanilid.

4. *Paramidophenolderivate, Phenacetin.* Diese neueste Gruppe von Antipyreticis ist das Ergebnis von Studien über die Stoffwechselprodukte des Acetanilids bzw. Anilins. Im Organismus wird Anilin durch Oxydation in Parastellung in Paramidophenol übergeführt, das mit Schwefel- oder Glykuronsäure gepaart ausgeschieden wird.

NH_2
Anilin.

OH
NH_2
Paramidophenol.

Diese Oxydation ist für den Organismus vorteilhaft; denn Paramidophenol ist weniger giftig und hat eine schwächere Wirkung auf den Blutfarbstoff wie Anilin. Fiebermittel, die sich vom Paramidophenol ableiten, sind daher unschuldiger als die Anilinverbindungen. Das reine Paramidophenol ist indessen immer noch zu giftig, um Verwendung finden zu können, aber man kann die Giftigkeit ohne Verlust der antipyretischen Eigenschaften abschwächen, wenn man OH und NH_2, die seine zu große Aktivität bedingen, „deckt". Dies geschieht, indem man den Hydroxylwasserstoff durch einen Alkylrest z. B. Äthyl (Phenetidin), oder den Amidwasserstoff durch einen Säurerest, z. B. Acetyl, ersetzt oder am besten, indem man beides auf einmal tut wie im Phenacetin, das den letzten großen Fortschritt in der Synthese der Antipyretika repräsentiert.

OH	OC_2H_5	OC_2H_5
NH_2	NH_2	$NH \cdot CH_3CO$
Paramidophenol.	Phenetidin.	Phenacetin (Acetphenetidin).

Die allermeisten neuesten Fiebermittel sind überflüssige Variationen der Idee des Phenacetins. Die Paramidophenolderivate können fast bis ins Unendliche variiert werden, da sich der Hydroxyl- und Amidwasserstoff durch die verschiedensten Alkyl- und Säurereste ersetzen lassen. Die Grundwirkung bleibt doch immer dieselbe, denn schließlich ist es doch wohl das im Organismus abgespaltene Paramidophenol, welches wirkt. Von den vielen neuen nach dem Vorbild des Phenacetins geschaffenen Präparaten hat bisher keines vermocht, ihm den Rang streitig zu machen. Das beste davon ist das *Laktophenin*, d. i. ein Phenacetin, worin die Essigsäure mit Milchsäure vertauscht ist.

Wirkungen. Antipyrin, Acetanilid, Phenacetin und die vielen ihnen verwandten Substanzen haben so viele gemeinsame Züge, daß es zu vielen Wiederholungen führen würde, wollte man die Wirkungen jedes Mittels einzeln beschreiben. Ihre Hauptwirkungen sollen daher im ganzen betrachtet werden.

Wie das Chinin haben die neueren Antipyretika wenig Einfluß auf die *Temperatur* des gesunden Menschen oder Tieres, dagegen setzen sie die krankhaft erhöhte Temperatur bei fast allen Fieberkrankheiten sehr energisch, in der Regel stärker als Chinin, herab. Die Wirkung verläuft auch rascher als die des Chinins. Die Temperatur fällt schnell binnen 1—3 Stunden, hält sich nur 2—6 Stunden tief und steigt dann etwas langsamer, als sie fiel. Namentlich die

Chinolinderivate zeichnen sich dadurch aus, daß sie plötzliche Temperaturübergänge hervorrufen, während Antipyrin in der Mitte zwischen ihnen und dem Chinin steht. (Schematische Kurven, s. nachstehend.)

Über die *Ursache des Temperaturabfalls* waren die Anschauungen verschieden. Ursprünglich nahm man an, daß die neueren Antipyretika die Temperatur herabsetzen, indem sie die Wärmeproduktion hemmen. *Stoffwechseluntersuchungen* sprechen indessen nicht für

Stunden
0 1 2 3 4 5 6
41 40 39 38 37 36

Fig. 25. × = 0,25—0,5 Thallin (Chinolinderivat).

Stunden
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11
41 40 39 38 37 36

Fig. 26. × = 2,0—4,0 Antipyrin.

Stunden
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18
41 40 39 38 37 36

Fig. 27. × = 1,0—2,0 Chinin.

diese Auffassung, denn eine regelmäßige oder bedeutende Einschränkung von Oxydationsprozessen oder andern chemischen Umsetzungen läßt sich nicht nachweisen. Soweit die untereinander nicht ganz übereinstimmenden Untersuchungen einen Schluß gestatten, scheinen die gewöhnlichen Dosen sogar die Harnstoff- und Stickstoffausscheidung etwas zu steigern. Es findet sich beim Antipyrin, Acetanilid usw. auch die für das Chinin charakteristische Protoplasmawirkung nicht wieder; sie sind nicht stark antiseptisch, töten Protozoen erst in verhältnismäßig bedeutender Konzentration und hindern die Auswanderung der weißen Blutkörperchen nicht. Dies alles deutet darauf hin, daß nicht verminderte Wärmeproduktion, sondern *erhöhter Wärme-*

verlust eine wesentliche Ursache des Sinkens der Temperatur ist, eine Erklärung, die durch kalorimetrische Versuche gestützt wird. Setzt man nämlich ein fieberndes Kaninchen in ein Kalorimeter und gibt ihm Antipyrin, so steigt, sobald die Körpertemperatur des Tieres zu fallen beginnt, die Temperatur der umgebenden Luft viel rascher als in dem Kalorimeter, worin sich ein Kontrolltier befindet. Es findet also eine vermehrte Wärmeausstrahlung von der Oberfläche des Antipyrintieres statt. Bei genauen Messungen fand Gottlieb den Wärmeverlust bei gesunden Tieren um 10—20 %, bei Tieren mit erhöhter Temperatur bis zu 55 % gesteigert. Bei fieberkranken Menschen, wo nur eine partielle Kalorimetrie durchgeführt werden kann, hat Rosenthal im Einklang mit obigen Versuchen gezeigt, daß die Wärmeausstrahlung von einem begrenzten Gebiet, z. B. einem Arm, nach Antipyrin stark zunimmt.

Schon die unmittelbare Wahrnehmung weist darauf hin, daß der starke Wärmeverlust durch eine *Erweiterung der Hautgefäße* bedingt ist. Man hat während des Sinkens der Temperatur das Gefühl von Hitze, das Gesicht ist nicht selten deutlich gerötet, und die Haut fühlt sich bei Berührung warm an. Zum Überfluß hat man die erhöhte Hautwärme durch elektrothermische und die Erweiterung der Hautgefäße durch plethysmographische Messungen festgestellt. Die Gefäße des Körperinnern nehmen an der Erweiterung nicht teil. Dieser Unterschied zwischen den äußeren und inneren Gefäßen ist, wie Schmiedeberg hervorhebt, von großer Bedeutung: wenn sämtliche Gefäße des Körpers erweitert werden, so sinkt der Blutdruck, die Haut wird blutleer, blaß und kühl und gibt wenig Wärme ab; erschlaffen dagegen die Hautgefäße, während die Spannung in den großen Arterien unverändert bleibt, so werden große Blutmengen nach der Oberfläche getrieben, und die Abkühlung des fieberwarmen Blutes wird begünstigt.

Es läßt sich ferner mit großer Wahrscheinlichkeit zeigen, daß die temperaturherabsetzende Wirkung des Antipyrins und verwandter Mittel in letzter Linie in einer Lähmung bestimmter, den Wärmehaushalt beherrschender Partien des Hirns ihre Ursache hat. Die Temperatur der Warmblüter behält unter den verschiedensten Verhältnissen die gleiche Höhe, weil immer ein Ausgleich zwischen Wärmeproduktion und Wärmeverlust stattfindet. Nimmt die Verbrennuug stark zu, z. B. bei angestrengter Muskelarbeit, so steigt die Temperatur trotzdem nur höchst unbedeutend, denn es kommt sogleich ein kompensierender Wärmeverlust zustande, hauptsächlich durch Füllung der Hautgefäße, die dem abkühlenden Einfluß der äußeren Luft ausgesetzt sind, teilweise auch durch Verdunsten von Wasser (Schweiß) von der Körper-

oberfläche. Umgekehrt wird bei Abkühlung durch äußere Kälte Wärme gespart, indem die Haut anämisch wird. Dieses strenge Festhalten des Gleichgewichts zwischen Wärmeeinnahme und -ausgabe, die dem Menschen seine 37° konstante Eigentemperatur sichert, setzt eine zentrale Regulierung voraus, die wie beim Thermostaten auf eine bestimmte Temperatur eingestellt ist und gleich dessen Regulator schon auf kleine Temperaturänderungen reagiert. Die Regulierung kann durch Vergiftungen, namentlich mit Bakteriengiften (Fieberkrankheiten), und durch experimentelle operative Eingriffe, die bestimmte Teile des Zentralnervensystems treffen, so beeinflußt werden, daß die ganze Einstellung auf ein höheres Niveau gerückt wird, dessen Beibehaltung dann ebenso wie vorher die des niedrigeren erstrebt wird. Das regulierende Zentrum oder jedenfalls eines davon scheint im oder in der Nähe des Corpus striatum zu liegen. Trepaniert man ein Kaninchen an der Stelle, wo Koronar- und Sagittalnaht zusammentreffen, spaltet die Dura mater mit einem kleinen Kreuzschnitt und führt einen dünnen Glasstab senkrecht ein bis zur Schädelbasis, so wird das Corpus striatum verletzt, es tritt ein Reizzustand um den Stichkanal herum ein (daß es eine Reizung und keine Lähmung ist, geht daraus hervor, daß elektrische Reizung in derselben Weise wirkt), und die Folge davon ist ein augenblickliches Steigen der Temperatur. Sie erreicht oft 42° und hält sich, wenn der „Wärmestich" wohl gelungen ist, viele Stunden auf dieser Höhe, um dann langsam wieder zur Norm herabzusinken (Fig. 28). Das Tier hat dabei nicht Fieber, sondern nur das isolierte Symptom der Temperatursteigerung, denn es befindet sich offenbar wohl, bewegt sich und zeigt den ihm eigenen guten Appetit.

Kalorimetrisch stellen sich die Folgen des Wärmestichs als eine Regulationsstörung dar, bei der der Wärmeverlust bedeutend herabgesetzt, später auch die Wärmeproduktion erhöht ist. Die Regulierung wird auf ein höheres Niveau eingestellt, und das Tier sucht jetzt, wenn man es künstlich abkühlt oder erwärmt, seine neue Temperatur zu verteidigen, wie früher die alte, vermag es aber nicht so vollkommen. Darin zeigt sich das Pathologische des Zustandes; während Antipyrin beim normalen Tier die Temperatur nicht sonderlich herabsetzen kann, bringt es die durch Wärmestich gesteigerte Temperatur mit Leichtigkeit zum Sinken. Danach ist die natürlichste Erklärung für die temperaturherabsetzende Wirkung des Antipyrins die, daß es *die Hirnteile lähmt, deren Reizung Temperatursteigerung herbeiführt.* Seine Wirkung ist also geradezu narkotischer Natur, eine Anschauung, die darin eine gewichtige Stütze findet, daß Morphin die Kurve des Wärmestichs genau in derselben Weise verändert. Die nachstehende,

Gottliebs Versuchen entnommene Kurve (Fig. 28) läßt die Übereinstimmung deutlich zutage treten.

Auch in andern Richtungen zeigen sich die neueren Fiebermittel als schwache Narkotika; sie sind *schmerzstillend, beruhigend und befördern das Eintreten des Schlafes*, Eigenschaften, die jetzt gerade soviel wie die antipyretische Wirkung benutzt werden.

Auf das **Herz** hat Antipyrin usw. in den gewöhnlichen Dosen keine Wirkung. Selten beobachtet man eine bedeutende Herzschwäche, die unten unter „Nebenwirkungen" besprochen werden soll.

In ihrer Wirkung auf das **Blut** verhalten sich die drei Typen, Antipyrin, Phenacetin und Acetanilid, verschieden. Antipyrin ist von jeder schädlichen Wirkung auf die roten Blutkörperchen so ziemlich frei. Obgleich es aus Phenylhydrazin hergestellt wird, ist es doch wegen der Bildung des Pyrazolonringes (vgl. S. 215) in physiologischer

Fig. 28. Temperaturkurve nach Wärmestich (Gottlieb). Die Kurve beginnt bei 39,5°, der normalen Temperatur der Kaninchen.

Hinsicht kein Phenylhydrazinderivat. Phenacetin steht an Unschädlichkeit dem Antipyrin nahe. Es spaltet Paramidophenol so allmählich ab, daß eine akute Paramidophenolwirkung vermieden wird. Daher verursacht es selten die Bildung von Methämoglobin. Acetanilid und andere Anilide sind agressiver. Bei großen Dosen kann das Anilin den Blutfarbstoff angreifen, es kommt zur Bildung von Methämoglobin, das ins Plasma übergeht und im Urin erscheint. *Cyanose* kann nach großen Dosen aller dieser Antipyretika auftreten, aber viel seltener nach Antipyrin und Phenacetin als nach den Anilinverbindungen. Die Genese ist ziemlich dunkel. Sie scheint mit dem Auftreten von Methämoglobin in einem gewissen Zusammenhang zu stehen, findet sich aber auch, wo Methämoglobin nicht nachgewiesen werden kann.

Nebenwirkungen. Vor den meisten andern Arzneimitteln zeichnen sich die Antipyretika dadurch aus, daß sie verhältnismäßig häufig unangenehme Nebenwirkungen verschiedener Art hervorrufen. Zu den gewöhnlichsten gehört, wenn sie bei Fieber in größeren, rasche und beträchtliche Temperaturschwankungen erzeugenden Dosen gegeben werden, daß *profuse Schweißabsonderung* eintritt, wenn die

Temperatur fällt, und *Schüttelfrost*, wenn sie wieder steigt. Diese Symptome sind jedoch im Grunde nicht den Mitteln an sich zukommende Wirkungen, sondern, wie folgende Überlegung (Liebermeister, Filehne) anschaulich zu machen sucht, nur die Folge des plötzlichen Temperaturwechsels: wenn die Temperatur eines fiebernden Patienten 40° beträgt, so ist seine Wärmeregulierung auf diese Höhe eingestellt, die er, wie der gesunde Mensch die normale Temperatur, beizubehalten bestrebt ist. Gibt man ihm ein Mittel, daß ihn plötzlich 3° niedriger einstellt, so ist er im Gegensatz zum gesunden Menschen nicht imstande, dessen Einfluß zu widerstehen, sondern muß so schnell wie möglich auf 37° herab; alle Schleusen öffnen sich jetzt für die entweichende Wärme, die erweiterten Hautgefäße nehmen große Blutmengen auf, die der umgebenden kühlen Luft nahe gebracht werden, die Haut wird heiß und turgeszent, und die Gefäße in

Fig. 29. Temperaturkurven nach Wärmestich, Antipyrin und Morphin.

der Umgebung der Schweißdrüsen werden stark gefüllt; infolgedessen tritt der Schweiß hervor und trägt durch seine Verdunstung zur Abkühlung bei (jedoch nicht viel, denn der Temperaturabfall ist ungefähr ebenso groß, wenn die Schweißsekretion durch Atropin unterdrückt ist). Endlich sind die erstrebten 37° erreicht und alles ist gut. Nach einiger Zeit ist indessen das gegebene Antipyretikum in unwirksame Verbindungen übergeführt oder vom Organismus ausgeschieden, die Narkose des Wärmezentrums hört auf, und die krankhafte Temperatureinstellung auf 40° bekommt wieder die Oberhand. Der Patient befindet sich jetzt in einer unangenehmen Lage; er ist 3° zu kalt und beginnt daher zu frieren und zu zittern, wie ein gesunder Mensch, der durch ein kaltes Bad zu stark abgekühlt worden ist. Die Temperatur muß wieder auf 40° hinauf; dies wird dadurch erreicht, daß sich alle oberflächlichen Gefäße verengern, so daß die Wärme zurückgehalten wird; die Blässe der Haut in Verbindung mit dem Schüttelfrost täuschen während des erneuten Ansteigens der Temperatur leicht einen Kollaps vor, der in Wirklichkeit nicht vorhanden ist. Alle diese Symptome sind also nur durch die raschen und großen

Temperaturveränderungen hervorgerufen; sie treten in ganz gleicher Weise bei allen steilen Temperaturanstiegen und -abfällen auf, welcher Ursache sie auch sein mögen, z. B. bei Intermittens, nur daß die Reihenfolge da umgekehrt ist:

Fig. 30. Temperatur nach 0,5 Thallin.

Fig. 31. Intermittensanfall.

Von Nebenwirkungen, die den antipyretischen Mitteln direkt zuzuschreiben sind, ist als die wichtigste der *Kollaps* zu nennen. Größere Mengen, bei besonders empfindlichen oder von vornherein geschwächten Individuen auch schon die gebräuchlichen Dosen, können in seltenen Fällen die bedenklichste Herzschwäche hervorrufen; der Puls wird klein und unregelmäßig, die Temperatur subnormal, der Patient benommen, die blasse Haut bedeckt sich mit kaltem Schweiß (diese Blässe ist die Folge von ungenügender Herzarbeit und wohl zu unterscheiden von der, die sich als Resultat der Kontraktion der Hautgefäße zeigt, wenn die Temperatur nach beendeter Apyrexie wieder steigt), und der Tod kann unter Versagen der Zirkulation eintreten.

Im übrigen kann, am häufigsten nach Antipyrin, eine Menge unschuldigerer, aber sehr unangenehmer Nebenwirkungen auftreten, z. B. *Eruptionen auf der Haut*, die, wenn sie von Fieber begleitet sind, mit akuten Exanthemen (Morbilli, Scarlatina) verwechselt werden können, brennende Schmerzen im Mund und Rachen, Schwellungen der Mundschleimhaut, Ödem der Lider, Salivation und Tränenfluß, Schwellung der Mammae und Aufhören der Milchsekretion (woran bei stillenden Frauen zu denken ist) und noch viele andere, oft sehr bizarre Symptome; so können einzelne Individuen nicht mit Antipyrin behandelt werden, weil bereits 0,5—1,0 g langanhaltende Anfälle von krampfhaftem Niesen hervorrufen. Auch *konträre Wirkung* sieht man ab und zu. Sie kann ganz unerwartet bei Individuen auftreten, die früher eine vollkommen normale Reaktion gezeigt haben, wie aus einem Fall hervorgeht, wo ein Phthisiker, der eine Zeitlang ohne Beschwerden täglich 5 g genommen hatte, eines Tages nach 2 g plötzlich Schüttelfröste und eine Temperatursteigerung von 38,2° auf 40,8° bekam (Laache).

Therapeutische Anwendung. Antipyrin, Phenacetin usw. werden bei *Fieberkrankheiten* als temperaturherabsetzende Mittel verordnet, wo hohe oder langdauernde Temperaturerhöhung ein Eingreifen wünschenswert macht. Man gibt ihnen jetzt in der Regel den Vorzug

vor Chinin, da die Wirkung meist sicherer und mit weniger Beschwerden verbunden ist. Es ist ratsam, ehe man zu großen Dosen greift, eine kleine Probedosis vorauszuschicken. Besondere Vorsicht ist bei Krankheiten zu beobachten, die Tendenz zu kritischem Temperaturfall haben; ist direkt vor der Krisis ein kräftiges Antipyretikum verabreicht worden, so können das physiologische und das durch das Mittel hervorgerufene Sinken der Temperatur sich zu einem gefahrdrohenden Kollaps summieren. Genaueres über die Anwendung bei verschiedenen Fieberkrankheiten gehört in die Lehrbücher für innere Medizin. Hier ist nur hervorzuheben, daß die Antipyrese in unseren Tagen, nachdem die Erfahrung gezeigt hat, daß die meisten Fieberkrankheiten weder ihren Charakter ändern, noch abgekürzt werden, wenn die Temperatur künstlich tief gehalten wird, überhaupt an Bedeutung verloren hat und in weit geringerem Umfange ausgeübt wird als vor 40 Jahren, wo hohe Temperatur als ein Feuer betrachtet wurde, das man um jeden Preis mit Wasser oder Medikamenten löschen mußte. Nur bei dem *akuten Gelenkrheumatismus* setzen die Antipyretika nicht nur die Temperatur herab, sondern sie scheinen — dies gilt besonders von dem Antipyrin — oft eine Wirkung zu haben, die ein fast spezifisches Gepräge trägt.

Was die Antipyretika in der einen Richtung verloren haben, haben sie indessen reichlich in einer andern wieder gewonnen. Sie werden noch immer in ausgedehntem Maße bei allen möglichen Fieberkrankheiten verordnet, jedoch nicht, um die Temperatur herabzusetzen, sondern als *Linderungsmittel*. Gaben, die keinen großen Einfluß auf die Temperatur haben, z. B. 1 g Antipyrin, $^1/_3$ g Acetanilid oder $^1/_2$ g Phenacetin mehrmals täglich, genügen meist, um viele von den quälenden Symptomen, die fast alle Fieber begleiten, zu lindern. Die leichte Transpiration, die sie hervorrufen, mildert das unbehagliche Gefühl von trockener, eingeschlossener Hitze, Abgeschlagenheit und Kopfschmerzen nehmen ab, Delirien und Unruhe werden gedämpft, das benommene Sensorium wird frei, sie erzeugen eine wohltuende, wenn auch kurzdauernde Euphorie, nicht selten Schlaf und verdienen somit mit Recht den von Schmiedeberg gebrauchten Namen „Fiebernarkotika".

Von der narkotischen Wirkung hängt auch der *schmerzstillende Einfluß* ab; dieser ist von anderer Art und namentlich viel schwächer als der des Morphins. Die Antipyretika wirken speziell auf *Neuralgien*, *rheumatische Schmerzen* und *Cephalalgien*, am meisten vielleicht auf die *typische Migräne*, besonders wenn das Mittel im Beginn des Anfalles genommen wird; Coffeïn scheint die Wirkung zu unterstützen. In großen Dosen sind sie oft auch wirksam bei *lanzinierenden Schmerzen* der Tabiker. Von motorischen Neurosen wird *Chorea* jeden-

falls durch Antipyrin oft günstig beeinflußt, *Epilepsie* dagegen nicht. Auch bei *Keuchhusten* sind Antipyrin usw. empfohlen worden und sollen angeblich die Anfälle mildern und die Dauer der Krankheit abkürzen.

Was bisher von den Wirkungen und der therapeutischen Anwendung gesagt worden ist, gilt für alle neueren Antipyretika. Über die Besonderheiten der einzelnen Mittel mag folgendes hinzugefügt werden.

Antipyrin wirkt *lokal* reizend und kann daher, wenn auch selten, gastrische Beschwerden verursachen. Es wird sehr rasch resorbiert und zum großen Teil unverändert mit Glykuronsäure und Schwefelsäure gepaart im Urin ausgeschieden. Der Urin nimmt dabei eine dunkelgelbe, ins Rötliche spielende Farbe an, die durch Zusatz von Eisenchlorid rein rot wird.

Wie viele andere gute Mittel hat auch das Antipyrin als Ausgangspunkt für die Darstellung von zahlreichen neuen Verbindungen dienen müssen. **Salipyrin** (salicylsaures Antipyrin) wirkt infolge seiner Zusammensetzung stärker auf rheumatische Affektionen als das reine Antipyrin. **Pyramidon** (Dimethylaminoantipyrin) wirkt in geringeren Dosen und milder und anhaltender als Antipyrin und verdient Anwendung bei chronischem, nicht sehr hohem Fieber (Tuberkulose) sowie als schmerzstillendes Mittel. **Melubrin** (antipyrinaminomethansulfonsaures Natrium) ist ein gutes Antipyretikum und zeigt zugleich spezifische Wirkung bei akutem Gelenkrheumatismus.

Acetanilid oder *Antifebrin* ist wegen der oben erwähnten Wirkungen auf das Blut jetzt in den Hintergrund getreten und ist besonders bei schwachen und anämischen Individuen mit Vorsicht anzuwenden. Es wird leicht resorbiert und im Urin in verschiedenen Verbindungen ausgeschieden, teilweise als Paramidophenol mit Schwefelsäure verbunden. Antifebrinurin ist linksdrehend.

Phenacetin. Die narkotische Wirkung ist etwas stärker als bei den oben genannten Mitteln entwickelt. Es erzeugt ein angenehmes Gefühl von Ruhe und Schläfrigkeit und kann beinahe wie ein schwaches Schlafmittel wirken. Nach großen Dosen, z. B. 2 Gramm, können Vergiftungen eintreten, die den allen diesen Mitteln gemeinsamen Charakter zeigen: Somnolenz, Cyanose, profuser Schweiß und Frostanfälle, Kollapssymptome. Phenacetin wird im Urin als Paramidophenol, gepaart mit Schwefelsäure und Glykuronsäure, und als Phenetidin ausgeschieden.

Unter den neueren Phenetidinderivaten verdient namentlich das **Laktophenin** oder *Laktylphenetidin*, das sich nur dadurch vom Phenacetin unterscheidet, daß die Essigsäure durch Milchsäure ersetzt ist, wegen seiner hervortretenden narkotischen Wirkung Aufmerksamkeit. Laktophenin bewirkt bei Tieren (Kaninchen) sogar eine Art Narkose,

die viel Ähnlichkeit mit der Chloralnarkose hat. Es ist ein vortreffliches *Antipyretikum* und *Beruhigungsmittel*, namentlich bei *Typhus*, wo es Delirien und Unruhe dämpft und Schlaf hervorrufen kann. Auch die *schmerzstillende* Wirkung bei *Trigeminus-* und *Interkostalneuralgien* sowie bei *Ischias* wird gerühmt. Was unangenehme Nebenwirkungen anlangt, so ist zu bemerken, daß nach längerem Gebrauch größerer Dosen, z. B. 1 g 3mal täglich, in manchen Fällen sich ein fieberhafter, jedoch gutartig verlaufender Ikterus einstellt, der wahrscheinlich in einer durch das Mittel erzeugten Cholangitis seine Ursache hat. Dieser Laktopheninikterus zeigt die Eigentümlichkeit, daß er nach einer bestimmten Inkubationszeit (10 Tage) auftritt, und daß er wie viele Bakterienkrankheiten Giftfestigkeit hinterläßt, so daß derselbe Patient später mit gleichgroßen oder größeren Dosen ohne Störung behandelt werden kann (Olav Hanssen).

Die Kombinationswirkungen, die auftreten, wenn man verschiedene Arzneimittel gleichzeitig gibt, sind in den letzten Jahren von Loewe eingehend studiert worden. Es hat sich gezeigt, daß allgemeine Gesetze sich noch nicht aufstellen lassen und daß die Verhältnisse kompliziert sind. Die Veronalwirkung kann, um ein jetzt aktuelles Beispiel zu nennen, durch Antipyrin- oder Pyramidonzusatz antagonistisch beeinträchtigt, die Antipyrinwirkung aber gleichzeitig synergistisch gesteigert werden. Ein Präparat dieser Art ist das von Starkenstein dargestellte **Veramon**, eine Komplexverbindung von Veronal und Pyramidon, worin die schmerzstillende Wirkung sehr verstärkt, die hypnotische dagegen wenig hervortretend ist. Natürlich kommt es auch auf das Mengenverhältnis der beiden Komponenten an. Bei anderen Kombinationspräparaten verwandter Art können die beiden Wirkungen gleichmäßiger vertreten sein (*Dormalgin*) oder die schlafbringende kann überwiegen (*Allional*).

Präparate und Dosen.

Chinolinderivate: Loretinum, gelbes Pulver und *Vioformium*, bräunliches Pulver, beide fast unlöslich in Wasser. *Äußerl.* als Streupulver, als 5—10proz. Salbe und zur Bereitung antiseptischer Verbandstoffe (Vioformgaze).

Pyrazolonum phenyldimethylicum, Antipyrinum. Farblose, tafelförmige, in Wasser sehr leicht lösliche Kristalle von unangenehmem, bitterem, kratzendem Geschmack. *Innerl.* 0,5—1,0—2,0 pro dosi, bei Erwachsenen am besten in Oblaten. Zur Herabsetzung der Temperatur 2,0—4,0 verteilt in Dosen zu je 1 g, die im Laufe von 2—3 Stunden genommen werden; die Gesamtdosis zu teilen hat den Vorteil, daß die Temperatur allmählicher fällt, als sie nach einer einzelnen großen Dosis tun würde. Bei subkontinuierlichen, nicht sehr hohen Fiebern (Tuberkulose) wiederholt kleine Dosen, z. B. 0,3 aller 2 Stunden. Bei Neuralgien 1,0—2,0 pro dosi innerlich, oder weniger gut als subkutane Injektion, Lösung 1 : 1, $^1/_4$—1 Spritze (schmerzhaft). Gegen Migräne 1,0 zu Beginn des Anfalls, am besten zusammen mit 0,1 Coffeïn; bleibt die Wirkung aus, so wird die

Dosis 1—2 mal wiederholt mit einstündiger Pause. Für Kinder 0,1 pro Jahr (bei Keuchhusten 1—3 mal tägl.) in wässeriger Lösung mit einem süß-schleimigen Geschmackskorrigens, z. B. Sirup. Althaeae. Bei Chorea älterer Kinder 1,0 2—3 mal tägl. „*Migränin*" ist eine Mischung von 0,85 Antipyrin, 0,09 Coffeïn und 0,06 Zitronensäure.

Pyrazolonum phenyldimethylicum salicylicum, Salipyrinum, Verbindung von gleichen Molekülen Antipyrin und Salicylsäure. Weißes, zusammenziehendsüßliches, in Wasser schwer lösliches Pulver. *Innerl.* 0,75—1,0—**2,0** 3—4mal tägl.

Pyramidonum, Dimethylaminoantipyrin $C_{11}H_{11}ON_2 \cdot N(CH_3)_2$, gelblichweißes kristallinisches Pulver, in ungefähr 10 Teilen Wasser löslich. *Innerl.* 0,3—**0,5** mehrmals tägl.

Veramonum, Kombination von Pyramidon und Veronal. Gelbes, in Wasser schwer lösliches Pulver. *Innerl.* zur Schmerzstillung 0,4—0,6 pro dosi, bei Kindern 0,1—0,3.

Dormalginum, Pyramidon-Noctal. Wasserlösliches gelbes Pulver, Tabletten (0,2) und Ampullen (0,4). *Innerl.* und *subkutan*: Zur Schmerzstillung 0,2 ein paar mal täglich, als Schlafmittel 0,2—0,4.

Allionalum, Kombination von Pyramidon und Isopropylpropenylbarbitursäure (vgl. S. 225). Gelbes, schwerlösliches Pulver. Tabletten à 0,16. 1—4 Tabl. tägl. Als Schlafmittel 1—2 Tabl. abends.

Trigemin wird durch Einwirkung von Butylchloralhydrat auf Pyramidon erhalten und soll wirksam gegen Trigeminusneuralgie sein. *Innerl.* 0,6—0,75 1—2 mal tägl.

Melubrinum, weiße, wasserlösliche Kristalle; *innerl.* 0,5—2,0 mehrmals tägl. bei Rheumatismus acutus bis 8,0 pro die.

Acetanilidum, Antifebrin. Weiße, schwerlösliche Kristalle von schwach bitterem Geschmack. *Innerl.* als Antipyretikum 0,25—**0,5**. Zur Schmerzstillung 0,3 dreimal tägl. in Pulvern oder Oblaten. Bei Kindern so viele Zentigramm, als das Kind Jahre zählt.

Phenacetinum, Phenacetin. Farblose, glänzende Kristallblättchen, beinahe unlöslich in Wasser. *Innerl.* 0,5—**1,0** in Pulvern. Für Kinder 0,05 per Jahr.

Lactylphenetidinum, Laktophenin. Schwer lösliches, weißes Pulver von schwach bitterem Geschmack. *Innerl.* 0,5—1,0 dreimal tägl.

Zusatz. *Anilin- und Akridinfarbstoffe.*

Methylenum coeruleum, Methylenblau. $C_{16}H_{18}N_3SCl$, grüne, bronzeglänzende Kristalle, leicht mit tiefblauer Farbe in Wasser löslich, ist oft bei *Malaria* empfohlen worden und soll sich beim Quartanfieber besser als Chinin bewährt haben. Ab und zu wird es als schmerzstillendes Mittel bei Neuralgien, Neuritis, Rheumatismus, spastischer Migräne sowie „nervösen" Kopfschmerzen versucht und erweist sich bisweilen als nützlich. Von einigen werden Injektionen einer 2proz. Lösung in die Urethra bei akuter Gonorrhöe gerühmt. Methylenblau wird *innerl.* in Pillen gegeben, 0,1—0,2 pro dosi bis 0,6 pro die oder *subkutan* 0,03—0,05. Es ist in den angeführten Dosen nicht giftig, verursacht aber bei seiner Ausscheidung im Urin oft etwas Blasenirritation. Der Urin wird während des Gebrauchs erst grün, dann schön blau; die Farbe schwindet wenige Tage, nachdem der Gebrauch aufgehört hat.

Scharlachrot. Man hat die Beobachtung gemacht, daß subkutane Injektion von Öl, das mit dem Farbstoff Scharlachrot R gesättigt ist, bei Kaninchen

krebsartige Wucherungen von Plattenepithel erzeugt. Die Beobachtung bildete den Anlaß, diesen Farbstoff oder seinen wirksamen Bestandteil, das Amidoazotoluol, das den Vorteil hat, weniger stark zu färben, auch beim Menschen zu versuchen, um Epithelbildung hervorzurufen. Das Resultat war günstig. Bei Verwendung einer 8proz. Vaselinsalbe (Scharlachsalbe) erreichte man bei Hautdefekten der verschiedensten Art, z. B. Ulcus cruris, Decubitus, Lupus, syphilitischen Wunden, schlaffen Granulationen, Verbrennungen, oft eine rasche Überhäutung. Anreiz zu malignen Wucherungen scheint nicht beobachtet zu sein. Nur darf man bei Kindern nicht allzufreigebig sein, da bei Anwendung auf sehr großen Bezirken Symptome, die auf eine Anilinvergiftung deuten, auftreten können. Um hier Abhilfe zu schaffen, hat man jüngst, einem oft mit Glück benutzten Prinzip folgend (vgl. z. B. die Synthese von Acetanilid und Phenacetin S. 216), die freie NH_2-Gruppe des Amidoazotoluols durch Einführung von Acetyl gedeckt. Die so gewonnenen Körper, „*Azodermin*" und „*Pellidol*", scheinen fast ungiftig zu sein. Angewandt als 2proz. Salbe. 24 Stunden hintereinander, dann 2—3 Tage eine indifferente Salbe, darauf wieder Scharlachrotsalbe usw.

Unter den Akridinfarbstoffen hat man in neuerer Zeit mehrere Substanzen gefunden, die im Vergleich zu ihrer starken antiseptischen Wirkung relativ wenig reizen und wenig giftig sind. Sie werden teils in der gewöhnlichen Weise, teils zu antiseptischer Infiltration von infizierten Wunden und ihrer Umgebung angewendet. Folgende zwei sind die wichtigsten: *Trypaflavin.* Zur *Wundbehandlung* Konzentration 1:1000. Bei Gonorrhöe 1:4—10000 2 mal täglich. Auch *intravenös* versucht, 10—40 ccm einer Lösung von 1:200 bei *Sepsis* und Influenzapneumonie; Vorsicht bei Nierenerkrankungen. Vor kurzem hat man intravenöse Injektion von 1 ccm 2proz. Lösung jeden oder jeden zweiten Tag bei akutem Gelenkrheumatismus empfohlen; schon nach wenigen Stunden werden die erkrankten Gelenke weniger schmerzhaft. *Rivanol.* Für reine *Wunden*, zur Einspritzung in *Gelenke*, Spülung des *Uterus* in Lösung von 1:1—2000, für infizierte Wunden 1:500. *Intravenös* 30—50 ccm einer Lösung von 1:1000.

Bayer 205, *Germanin*, eine aromatische Harnstoffsulfosäure (nähere Zusammensetzung unbekannt) ist das erste spezifische Mittel gegen die in Afrika sehr verbreitete Schlafkrankheit, die durch Trypanosoma Gambiense hervorgerufen und durch den Stich bestimmter Fliegen übertragen wird. Gewöhnlich verschwinden die Parasiten aus dem Blut nach wenigen Injektionen, und die klinischen Resultate sind selbst in schweren Fällen ausgezeichnet. Erneutes Auftreten von Trypanosomen im Blut oder in der Spinalflüssigkeit indiziert wiederholte Behandlung. Das Mittel ist ein bitteres Pulver, das in 5proz. wäßriger Lösung oder warmer Salzlösung gegeben wird. *Subkutan* 1,2 g am 1., 10. und 28. Tag, falls sich dann noch Parasiten im Blut finden, 2 weitere Injektionen. *Intravenös* 1 g am 1., 3. und 5. oder 1., 3. und 13. Tag (Kleine und Fischer).

31. Antiseptika der aromatischen Reihe.

(*Gruppe der Karbol- und Salicylsäure.*)

Allgemeine Charakteristik.

Alle einfacheren Benzolverbindungen besitzen in ihrer Wirkung auf den lebenden Organismus gewisse gemeinsame Haupteigenschaften,

sie wirken *antiseptisch*, *antipyretisch* und lähmen schließlich das *Zentralnervensystem*.

Am stärksten ausgeprägt ist die erste Eigenschaft. Die löslichen aromatischen Verbindungen sind typische **Protoplasmagifte,** die schon in sehr verdünntem Zustand die Entwicklung der Bakterien hemmen und in größerer Konzentration alle Mikroorganismen abtöten. Verschiedene von ihnen gehören zu den meistbenutzten Antisepticis und Desinfektionsmitteln. Große Giftigkeit und starke Bakterienwirkung gehören in der Regel zusammen, während die weniger giftigen Verbindungen meist auch weniger bakterizid wirken.

In praktischer Hinsicht unterscheidet man zwei Grade der Wirkung, die *antiseptische,* die darin besteht, daß die Entwicklung der Bakterien gehindert wird, solange die betreffende Substanz zugegen ist, und die *desinfizierende,* deren Wesen es ist, daß die Mikroorganismen völlig abgetötet werden, so daß kein Wachstum mehr eintritt, wenn das Mittel entfernt ist und die damit behandelten Bakterien oder Sporen auf einen passenden Nährboden ausgesät werden. Die erstgenannte Wirkung, die bei der Wundbehandlung in der Regel ausreichend ist, erfordert selbstverständlich nicht so starke Konzentrationen wie die letztere.

Auf welche Weise die aromatischen Antiseptika die Mikroorganismen schädigen, ist nicht näher bekannt. Die chemischen und chemisch-physikalischen Veränderungen, die hervorgerufen werden, sind jedenfalls von minder handgreiflicher Art als die, welche die Wirkung der anorganischen Antiseptika und Desinfektionsmittel bedingen. Diese sind immer Körper mit starken chemischen Affinitäten, z. B. Säuren, Oxydationsmittel, Halogene oder Metallsalze, die das Protoplasma vernichten, indem sie sich mit den Zellbestandteilen verbinden. Es ist für solche Antiseptika sozusagen gleichgültig, ob sie das Eiweiß und die andern Substanzen, zu denen sie eine Affinität haben, in den Bakterienleibern oder anderswo, z. B. in den Zellen einer Wundfläche, finden. Beide werden genau in gleicher Weise angegriffen, und die vernichtenden Wirkungen auf Bakterien und auf Nährboden verlaufen parallel. Die aromatischen Antiseptika wirken dagegen anscheinend mehr spezifisch; sie schädigen freilich auch die Zellen des Wirtes oder das Ernährungssubstrat, aber sehr häufig deutlich weniger als die Bakterien, rufen nicht so ins Auge fallende Veränderungen hervor und sind meist Körper ohne hervortretende chemische Affinität. Dies ist praktisch betrachtet ein Vorteil der aromatischen Antiseptika, denn sie behalten ihre Wirksamkeit einigermaßen ungehindert bei und können Eiweiß und andere organische Substanzen besser durchdringen, während die reaktionsfähigeren Körper wie Sublimat bald gebunden und unwirksam gemacht werden.

Auch wenn die aromatischen Antiseptika meist schädlicher für die Mikroorganismen als für deren Wirt sind, so kennt man doch unter ihnen ebensowenig wie unter andern bakteriziden Verbindungen eine Substanz, womit eine generelle Desinfektion des ganzen menschlichen Organismus erreicht werden kann. Kein Mittel kann in so großer Menge eingeführt werden, daß die Konzentration hinreicht, alle eingedrungenen Mikroorganismen zu töten, ohne gleichzeitig giftig zu wirken. Dagegen gibt es einige Körper, die so spezifische Gifte für bestimmte Krankheitserreger darstellen, daß sie deren Entwicklung in einer Verdünnung zu verhindern vermögen, die dem ganzen Organismus noch keinen bedeutenden Schaden zufügt, z. B. Chinin bei Malaria, Emetin bei Amöbenruhr, Arsen und Antimon bei Protozoenerkrankungen, Quecksilber, Arsen und Wismut bei Syphilis.

Viele aromatische Verbindungen setzen die febrile Temperatur herab, während sie bei gesunden Tieren oder Menschen nur wenig Einfluß auf den Wärmehaushalt haben, sofern sie nicht in großen, kollapserzeugenden Mengen gegeben werden. Worauf die **antipyretische** Wirkung beruht, ist noch nicht genügend untersucht. Wahrscheinlich ist sie von derselben Natur wie die des Antipyrins.

Die Lähmung des **Zentralnervensystems** erfolgt in anderer Weise als bei den Methanderivaten. Für die Narkotika der Fettreihe bildet die Lähmung des Großhirns ein gemeinsames Kennzeichen. Die Wirkung der aromatischen Nervengifte dagegen wird durch Reizung von Hirn und Rückenmark, erhöhte Reflextätigkeit, Tremor und Krämpfe eingeleitet. Lähmungssymptome entwickeln sich erst in einem späteren Stadium; dabei kann, besonders beim Menschen, das Bewußtsein sich trüben oder schwinden, so daß der Zustand in eine Narkose übergeht, die sich jedoch von der durch Äther oder Chloroform herbeigeführten darin unterscheidet, daß die Sensibilität lange erhalten bleibt und willkürliche Bewegungen ausgeführt werden. Der Tod tritt schließlich unter Lähmung des verlängerten Markes und des Herzens ein.

Verschiedene Nebenwirkungen können Abweichungen von dem typischen Bilde herbeiführen. Substanzen, die sich außerhalb des Organismus als starke Reduktionsmittel verhalten, z. B. Pyrogallol, wirken innerhalb desselben zerstörend auf die *roten Blutkörperchen* und bilden Methämoglobin, nach Heubner indes erst, nachdem sie selber im Körper oxydiert sind (die Methämoglobinbildung ist vermutlich eine Oxydation). Bei den niederen Phenolen und verwandten Verbindungen, die eine starke *Ätzwirkung* besitzen, treten Symptome von seiten des Magens und Darmes so sehr in den Vordergrund, daß die Vergiftung sich oft kaum von den durch konzentrierte Säuren und ätzende Metallsalze hervorgerufenen unterscheidet. Bei der Ausscheidung verursachen viele solche aromatische Körper *Reizung der Nieren.*

Ein außerordentlich wichtiger Unterschied zwischen den aromatischen Verbindungen und den Methanderivaten besteht in bezug auf ihr **Schicksal im Organismus.** Während die Körper der Fettreihe mehr oder minder vollständig zu Kohlensäure und Wasser verbrennen, passiert der festgefügte Benzolring den Organismus fast immer intakt und wird durch die Nieren ausgeschieden. Selbst wenn man aromatische Körper auffände, die unschädlich genug wären, um in großen Mengen genossen werden zu können, so würden sie daher doch nie in gleicher Weise wie die Fettarten Nahrungsmittel werden können. Enthält eine aromatische Verbindung Seitenketten, die zur Fettreihe gehören, so werden diese oxydiert, während der Ring C_6H_6 in der Regel intakt bleibt. Dessen Oxydation beschränkt sich auf die Bildung von hydroxylierten und karboxylierten Produkten, z. B. Dioxybenzolen und aromatischen Säuren. Das schließliche Schicksal der Benzolverbindungen bietet daher keine großen Variationen. Die Phenole werden im Urin mit Glykuronsäure oder Schwefelsäure gepaart als „Ätherschwefelsäuren" ausgeschieden, während die Säuren in der Regel mit Glykokoll gepaart werden und als sogenannte „ur"-Säuren ausgeschieden werden, so die Benzoësäure als Hippursäure und die Salicylsäure als Salicylursäure. Letztere Synthese geht in den Nieren vor sich; wo die Ätherschwefelsäuren entstehen, ist nicht genauer bekannt. Die in Form gepaarter Schwefelsäuren ausgeschiedenen Phenole unterliegen, nachdem der Urin entleert ist, zum Teil schon früher, fermentativen Spaltungen, wobei sie zu farbigen Verbindungen oxydiert werden, die dem Urin das bekannte dunkle Aussehen verleihen („Karbolurin").

Wie die Kohlenwasserstoffe der Fettreihe im Vergleich zu ihren Hydroxylverbindungen, den Alkoholen, wenig wirksam sind, so sind auch die aromatischen Kohlenwasserstoffe träge wirkend im Verhältnis zu den sehr aktiven Phenolen, die sich durch starke antiseptische Eigenschaften und große Giftigkeit auszeichnen; dabei ist zu bemerken, daß die höheren Glieder der Reihe (mehrwertige Phenole) weniger giftig sind als die niederen (Karbolsäure). Einführung von Karboxyl schwächt die Wirkung ab. Die aromatischen Säuren wirken daher weniger antiseptisch und weniger giftig, einzelne von ihnen sind brauchbare Antipyretika.

Die einfacheren aromatischen Verbindungen zerfallen also chemisch wie pharmakologisch in drei natürliche Gruppen, nämlich: 1. Kohlenwasserstoffe, 2. Phenole und verwandte Körper, 3. Säuren; in dieser Ordnung sollen sie unten behandelt werden.

Aromatische Kohlenwasserstoffe.

Benzol oder *Steinkohlenteerbenzin* (nicht zu verwechseln mit Petroleumbenzin, das aus Kohlenwasserstoffen der Fettreihe besteht) wirkt antiseptisch und ist für viele niedere Tiere ein starkes Gift. Es ist schon lange bekannt, daß Einatmung konzentrierter Benzoldämpfe beim Menschen in sehr kurzer Zeit Bewußtlosigkeit und Tod herbeiführen kann. Von Interesse ist, daß man im Tierversuch relativ mehr Benzol in Gehirn und Rückenmark findet, als in den übrigen Organen (Joachimoglu). In letzter Zeit hat auch die chronische Vergiftung Bedeutung erlangt. Benzol wird nämlich als Lösungsmittel für Kautschuk in großen Quantitäten bei der Fabrikation von Automobil- und Fahrradreifen verwendet und kann, obwohl es innerlich genommen wenig giftig ist, bei Individuen, die beständig die Dämpfe einatmen, gefährliche Vergiftungen hervorrufen. Die Symptome bestehen in multiplen Blutungen in die Haut, das Zahnfleisch und die Nasenschleimhaut, Hämetemese und profusen, durch akute Anämie sogar zum Tode führenden Uterusblutungen. Bei der Sektion finden sich Blutaustritte in den meisten Organen und als Ursache derselben ausgebreitete fettige Degeneration des Endothels der Gefäße (Santesson). Im Jahre 1911 beobachtete Selling, daß bei Vergifteten die Zahl der Leukocyten stark abnahm, ja daß sie sogar ganz verschwinden konnten. Dies gab den Anstoß zur Behandlung der *Leukämie* mit Benzol. Es ergab sich, daß Besserung — auch des Allgemeinbefindens, zu erreichen war, aber die Gefahr einer fatalen Fortsetzung der Wirkung war zu groß. Zurzeit braucht man Benzol hie und da innerlich gegen *Darmtrichinen* und äußerlich als Antiparasitikum (*Pediculi pubis*).

Naphthalin besteht aus zwei miteinander vereinigten Benzolringen. Es bildet sich bei trockener Destillation vieler organischer Substanzen, kommt in großer Menge im Steinkohlenteer vor und ist ebenfalls ein starkes Gift für niedere Tiere und für Insekten (Motten, Mücken, Wanzen), aber sehr viel weniger giftig für höhere Tiere oder den Menschen. Es wird nämlich nur spärlich vom Darmkanal aus resorbiert, geht zum größten Teil unverändert mit den Fäzes ab und vernichtet während der Passage durch den Darm Mikroorganismen und tierische Parasiten. Ein kleiner Teil wird resorbiert und im Urin in Form oxydierter Verbindungen (α- und β-Naphthol, Naphthochinon) ausgeschieden, die lokalirritierend wirken und Albuminurie, Tenesmen und Schmerzen in der Nieren- und Blasenregion sowie in der Harnröhre, deren Schleimhaut sich rötet und anschwillt, verursachen. Der entleerte Urin nimmt beim Stehen eine schwarzbraune Farbe an und hält sich wochenlang steril.

Therapeutische Anwendung. Naphthalin wird als *trocknes äußeres Antiseptikum* bei *Hautkrankheiten*, sowie als *Darmantiseptikum* (Typhus, Ascaris) empfohlen und soll namentlich gegen Oxyuren besonders wirksam sein, deren Aufenthaltsorte Naphthalin wegen seiner schweren Resorbierbarkeit besser als die meisten andern inneren Mittel zu erreichen imstande ist. Angeblich wird *Keuchhusten* oft in kurzer Zeit mit Hilfe von Naphthalinräucherungen im Krankenzimmer geheilt.

Präparate und Dosen.

Benzolum, Benzol, Benzin, C_6H_6; farblose, wasserklare, lichtbrechende, bei 80,5° siedende Flüssigkeit. *Innerl.* bei Leukämie 2,0—5,0 tägl., gemischt mit Olivenöl in Gelatinekapseln. Man muß mit der Behandlung aufhören, bevor die Leukocytenzahl zur Norm herabgesunken ist.

Naphthalinum, Naphthalin, $C_{10}H_8$; farblose, glänzende Blätter, von teerartigem Geruch und brennendem Geschmack. *Innerl.* 0,5—3,0 tägl. Bei Kindern gegen Oxyuris 0,05 ($1^1/_2$ Jahr) — 0,2 (12 Jahre) dreimal tägl. Muß bei Kindern mit Vorsicht angewandt werden; ein sechsjähriger Knabe starb, nachdem er (im Laufe von zweimal 24 Stunden) 7 Dosen zu je 0,25 erhalten hatte. Gegen Keuchhusten: 20 g Naphthalin werden auf einem Teller schwach erhitzt, bis sie schmelzen und verdampfen; dies wird einige Abende im Schlafzimmer wiederholt.

Phenol (Karbolsäure).

Tritt im Benzol oder in andern aromatischen Kohlenwasserstoffen im Benzolring Hydroxyl an Stelle von Wasserstoff, so entstehen die sogenannten Phenole, deren erster und wichtigster Repräsentant, $C_6H_5 \cdot OH$, oft „Karbolsäure" genannt wird, obgleich es sich um keine Säure im chemischen Sinne handelt.

Wirkungen. Karbolsäure oder Phenol ist ein **Protoplasmagift**, das in verdünntem Zustande entwicklungshemmend, in größerer Konzentration tötend auf alle Mikroorganismen wirkt, wenn es auch weit weniger wirksam als einzelne andere Antiseptika, z. B. Sublimat, ist. Phenol ist nicht für alle Mikroorganismen gleich giftig. Die Wirksamkeit ist verschieden je nach Art der betreffenden Organismen — stärker Protozoen und verwandten Wesen als Bakterien gegenüber — und nicht zum wenigsten je nach ihrem Entwicklungsstadium, und zwar werden die lebhaft vegetierenden Formen immer viel leichter beeinflußt, als die Sporen und Ruheformen, die durch eine dickere Membran geschützt sind. Die gewöhnlichen Strepto- und Staphylokokken sterben in einer Lösung von 1 : 800 im Verlauf von 24 Stunden. Vakzinelymphe, der man 1 % Phenol zugesetzt hat, gibt noch positive Impferfolge, während 2 % die Lymphe unwirksam machen. Übrigens sind große Abweichungen zwischen den verschiedenen Angaben über

die antiseptische Fähigkeit vorhanden, da die Versuche häufig nicht nach einem übereinstimmenden Plan ausgeführt sind.

Phenol wirkt **ätzend** und **lokalanästhesierend.** Auf der Haut erzeugt die konzentrierte Karbolsäure nach kurzem Schmerz Unempfindlichkeit, die sich durch die ganze Tiefe der Haut erstreckt; dabei entsteht ein weißer Schorf, der später rot wird, sich abstößt und einen pigmentierten Fleck hinterläßt. Selbst dünne Lösungen können, wenn sie in Form von Umschlägen lange mit der Haut in Berührung bleiben, da das Phenol leicht die Haut durchdringt, tiefgehende trockne Gangrän bewirken. Auf Wundflächen und Schleimhäuten ist die Ätzwirkung noch bedeutender wie auf der Haut; es bildet sich ein weißer Schorf von Eiweiß. Im Magen werden bei Aufnahme konzentrierter (90proz.) Lösung in wenigen Augenblicken die hervorstehenden Falten der Magenschleimhaut nekrotisch, wie bei Vergiftung mit konzentrierten Mineralsäuren.

Die Allgemeinwirkungen betreffen hauptsächlich das **Zentralnervensystem.** Sie waren in den ersten Jahren der Antiseptik, wo Vergiftungen infolge Resorption aus den karbolsäurereichen Verbänden häufig waren, nur zu gut bekannt. Nach Aufnahme mäßiger Mengen (1—2 g) kommt es zu einer gewissen Benommenheit, die bisweilen von Delirien begleitet ist, Ohrensausen und Schwerhörigkeit, großer Mattigkeit, langsamem Puls, sowie oft zu reichlichem Schwitzen und zu Salivation, dabei ist die Temperatur bisweilen erhöht, bisweilen fällt sie um einige Zehntel Grade. Große Mengen bewirken sehr rasch, mit oder ohne vorausgehenden Rausch, Kollaps, und der Tod erfolgt durch Respirationslähmung. Wird reine Karbolsäure innerlich genommen, so führt der durch die Magenätzung bedingte „Schock" (reflektorischer Herzstillstand?) rasch zu Kollaps und Tod, unter Umständen in wenigen Minuten. Die letalen Dosen sollen bei 8 bis 10 g beginnen und betrugen in der Regel (Selbstmord, Verwechslungen) 15—30 g, Kinder sind sehr empfindlich. Von dem für aromatische Substanzen typischen Bilde weicht die Karbolvergiftung beim Menschen dadurch ab, daß keine (oder nur sehr selten) Krämpfe auftreten, die bei Tieren zu den regelmäßigen Symptomen gehören.

Abgesehen von einer Reizung der *Nieren* sieht man nur geringe Wirkungen auf **andere Organe.** Im Reagenzglas bildet sich, wenn man Karbolsäure zu *Blut* zusetzt, langsam Methämoglobin, im Körper nicht.

Aufnahme und Ausscheidung. Phenol wird mit größter Leichtigkeit sowohl von der intakten Haut, wie von Schleimhäuten und Wundflächen aus resorbiert. Die Hauptmasse verbindet sich unverändert mit Schwefelsäure und Glykuronsäure und wird in Form der

Alkalisalze der betreffenden gepaarten Säure ausgeschieden. Ein kleiner Teil wird zu Dioxybenzolen oxydiert, hauptsächlich zu Hydrochinon, das im Urin als Hydrochinonschwefelsäure erscheint, eine sehr unbeständige Verbindung, die leicht zerlegt und weiter zu Produkten oxydiert wird, die dem Urin eine bräunlichgrüne bis nahezu schwarze Farbe verleihen. Die Glykuronsäureverbindungen machen den Urin reduzierend und können bei oberflächlicher Untersuchung Zucker vortäuschen.

Therapeutische Anwendung. Obgleich die antiseptische Operationstechnik jetzt teilweise von der aseptischen verdrängt ist und die Karbolsäure andern bakterientötenden Substanzen Platz gemacht hat, wird sie doch immer als das Mittel in Erinnerung bleiben, womit Lister im Jahre 1867 die Antiseptik und damit die moderne Chirurgie eingeleitet hat. In der ersten Zeit der antiseptischen Ära herrschte die Karbolsäure allein. Patient, Operateur, Instrumente und Verbandstoffe, ja sogar die Luft des Operationszimmers wurden mit Karbolsäure oder ihren Dämpfen behandelt. Von den Chirurgen beinahe verlassen, weil viele neuere Mittel wirksamer sind, weil sie verschiedene Unbequemlichkeiten im Gefolge hat, u. a. das unangenehme „Karbolekzem", und weil Antiseptika jetzt überhaupt weniger angewandt werden, spielt sie beim Laien immer noch eine große Rolle, wird aber gewöhnlich in so unzweckmäßiger Weise gebraucht, daß sie entweder unnütz oder direkt schädlich ist. Das letztere gilt von dem einst populären Karbolwasserumschlag. Wie schon gesagt, dringt Phenol selbst in verdünnten Lösungen, wenn die Verdunstung verhindert wird, leicht durch die Haut und kann tiefgehende, trockene Nekrose verursachen. Namentlich ist die Anwendung an peripher gelegenen Teilen ganz verwerflich; *ein Umschlag von 2—3proz. Karbolwasser, den man einige Tage liegen ließ, hat oft zu Gangrän von Fingern geführt.* In Fett gelöst ist Karbolsäure so gut wie wirkungslos und das häufig gebrauchte „Karbolöl" hat kaum mehr antiseptische Eigenschaften als reines Öl. Ein Antiseptikum kann nur wirken, wenn es in die Bakterien, die es unschädlich machen soll, eindringen kann; da aber die Karbolsäure in fettem Öl viel leichter löslich ist als in dem wässerigen Sekret von Wundflächen, verbleibt sie im Öl, ohne in genügender Konzentration an die Bakterien heranzukommen. Umgekehrt wird die antiseptische Wirkung einer Karbolsäurelösung erhöht, wenn man ihr Stoffe zusetzt, die die Löslichkeit des Phenols vermindern, z. B. Chlornatrium, das es aussalzt, und so den Übergang aus der Lösung auf die Bakterien befördert.

Als Antiseptikum hat Phenol jetzt also geringere Bedeutung. Dagegen wird es noch immer sehr viel zur *Desinfektion* von leblosen

Gegenständen, Zimmern, Latrinen, allerhand infizierten Abfallstoffen, Entleerungen von Cholera- und Typhuskranken usw. benutzt. Aus Gründen der Billigkeit werden dazu unreine Präparate oder Rohprodukte verwendet, die aus Mischungen von Phenolen, Kresolen (= „rohe Karbolsäure", s. mehr darüber im nächsten Kapitel) bestehen.

Äußerlich wird Phenol bei *Hautkrankheiten* (Pityriasis, Sykosis, Scabies) als Antiparasitikum angewandt und wegen seiner anästhesierenden Eigenschaften in konzentriertem Zustande gegen Zahnschmerzen (auf die Pulpa gebracht), in verdünntem Zustande zu Waschungen bei *Hautjucken*. Injektionen wendet man an bei *Knochen-* und *Gelenktuberkulose, Drüsenschwellungen* und beginnenden *Furunkeln*, Inhalationen bei putriden *Bronchitiden* und *Lungengangrän*. Durch Skarifikationen, die man mit 5proz. Karbolwasser einreibt, sucht man die Ausbreitung des *Erysipels* einzuschränken. Als Lokalanästhetikum für das Trommelfell braucht man eine 20proz. Lösung von Karbolsäure in Glyzerin, das die ätzende Wirkung aufhebt.

Die innerliche Anwendung ist so gut wie aufgegeben. Versuche, den Darm zu desinfizieren, z. B. bei Diarrhöe oder Typhus, scheitern teils an der Giftigkeit des Phenols, teils daran, daß es zu früh resorbiert wird. Bei *Diabetes* nimmt die Zuckermenge ab, steigt aber, sowie das Mittel weggelassen wird. Dieselbe Wirkung zeigen viele andere aromatische Substanzen, wahrscheinlich nur weil sie den Appetit oder die Verdauung beeinträchtigen.

Trinitrophenol oder *Pikrinsäure*, wichtiger gelber Farbstoff und wegen seiner explosiven Eigenschaften viel bei der Herstellung von Sprengmitteln benutzt, hat die generellen Wirkungen der Phenole, etwas modifiziert durch den Eintritt der Nitrogruppe. Bei Vergiftungen werden Haut und Sklera gelb (zur Simulation von Gelbsucht benutzt), die Färbung wird nicht durch Gallenfarbstoff, sondern durch unveränderte Pikrinsäure hervorgerufen. Sie ist ein starkes Gift für niedere Tiere und als Bandwurmmittel und gegen Trichinen versucht worden; es glückt jedoch nicht, die schon in den Muskeln eingekapselten Parasiten zu töten.

Behandlung der Karbolsäurevergiftung. Bei Vergiftungen per os wird der Magen ausgespült und Alkohol (Branntwein) gegeben, der wie Fett oder Glyzerin einer Schleimhautätzung entgegenarbeitet. Dies beruht darauf, daß der Alkohol die Karbolsäure auflöst und so verhindert, daß sie in konzentriertem Zustand auf die Schleimhaut einwirkt. An die Alkoholbehandlung muß sich natürlich die Magenspülung anschließen, um der nachfolgenden resorptiven Wirkung vorzubeugen. Außerdem wird Kalkzucker (oder Kalk in Zuckersirup suspendiert) empfohlen; die Absicht dabei ist, ein unlösliches Phenolat auszufällen. Ist tiefe Bewußtlosigkeit eingetreten, so wendet man

alle Exzitantien und künstliche Atmung an, indes oft vergebens. Karbolsäure ist eins der Mittel, die am häufigsten zu Selbstmorden benutzt werden.

Präparate und Dosen.

Phenolum, Karbolsäure, Phenol, $C_6H_5 \cdot OH$. Das gewöhnliche aus Steinkohlenteer hergestellte Präparat bildet farblose oder rötliche bei etwa 40° schmelzende Kristalle, die in 15 Teilen Wasser löslich sind und einen durchdringenden Geruch besitzen. Die synthetische Karbolsäure, die in mancher Hinsicht vorzuziehen ist, besteht aus rein weißen, trockenen Kristallen, die weniger stark riechen und die Haut weniger angreifen. *Innerl.* 0,05—**0,1** pro dosi, bis **0,3** pro die in Pillen oder schleimiger Lösung. *Äußerl.* zur Desinfektion 5proz., als Antiseptikum, zur Injektion und Inhalation 2proz. Lösung.

Phenolum liquefactum, verflüssigte Karbolsäure, ist eine Lösung von 1 Teil Wasser in 9 Teilen Karbolsäure, und bildet eine farblose oder rötliche, etwas dickflüssige Flüssigkeit, die leichter zu dispensieren ist als die feuchten, zerfließenden Kristalle. Setzt man mehr Wasser hinzu, so fällt das Phenol in Tropfen aus und es entsteht eine milchweiße Emulsion, bis endlich bei einem Gehalt von 5—6% Phenol wieder totale Lösung eintritt.

Aqua phenolata, Karbolwasser, 2proz. wässerige Phenollösung. *Äußerl.* zur Waschung gegen Hautjucken, unvermischt oder mit Zusatz von gleichen Teilen Bleiwasser.

Löst man Phenol in konz. Schwefelsäure, so bildet sich Phenolsulfosäure und werden weiter zwei H des Benzolkerns durch Jod ersetzt, so erhält man die sogenannte *Sozojodolsäure,* die mit Metallen antiseptisch wirkende Salze bildet.

Kalium sozojodolicum, $C_6H_2J_2(OH)SO_3K$. Weiße, schwer lösliche Kristalle. Als Streupulver mit 1—5—10 Teilen Talk auf Wunden, zur Einblasung in Nase und Larynx. Das leichter lösliche Natriumsalz wird in ähnlicher Absicht in 2—3proz. Lösung verwendet.

Euphorinum, Phenylurethan, $C_6H_5HN \cdot CO \cdot OC_2H_5$, weiße, in Wasser schwerlösliche Kristalle. *Innerl.* als Antipyretikum und Antirheumatikum 0,1—0,5 pro dosi. *Äußerl.* als antiseptisches Streupulver.

Kresole.

Homologe Phenole entstehen, wenn ein oder mehrere Wasserstoffatome des Benzolringes durch Methyl, Äthyl usw. ersetzt werden.

Die wichtigsten sind die Kresole, Methylverbindungen, die je nach der Stellung, die die Gruppen OH und CH_3 zueinander einnehmen, als Ortho-, Meta- und Parakresol bezeichnet werden.

Beim Ersatz des Wasserstoffs des Benzolkerns durch Methyl nimmt die antiseptische Kraft der Phenole zu; dies gilt namentlich vom Metakresol. Qualitativ wirken sie alle wie Karbolsäure. Sie erzeugen den gleichen weißen Ätzschorf auf der unversehrten Haut und haben innerlich genommen dieselbe gefährliche Ätzwirkung in Mundhöhle, Rachen und Magen. Auch die resorptiven Symptome entsprechen ganz denen der Karbolsäure.

Die Kresole werden als Antiseptika und Desinfektionsmittel im selben Sinne wie die Karbolsäure benutzt. Für chirurgischen Gebrauch sind reine Präparate, die die Herstellung von Lösungen von genau bestimmter Stärke zulassen, zu wählen, z. B. *Kresolum cristallisatum* (*Orthokresol*), während man zur Desinfektion lebloser Gegenstände, wo es nicht so genau auf die Konzentration ankommt, wenn sie nur überhaupt genügend ist, aus ökonomischen Rücksichten weniger konstante Mischungsprodukte nimmt, z. B. die sogenannte „*rohe Karbolsäure*“, die ihrem Namen nicht ganz entspricht, da sie nur wenig Karbolsäure, sondern vorwiegend Kresol und viele andere Produkte der trockenen Destillation der Steinkohle enthält; auch „*rohes Kresol*“, hauptsächlich aus den drei Kresolen bestehend, wird gebraucht.

Außer diesen sind noch verschiedene andere Präparate im Handel, die einem den Kresolen anhaftenden Mangel abhelfen sollen. Die Kresole sind nämlich in Wasser noch weniger löslich als die Karbolsäure, wodurch ihre Brauchbarkeit leidet. Zunächst beschränkte man sich auf verschiedene Zusätze und stellte so Mischungen her, die mit Wasser eine feine Emulsion bildeten. Ein solches Präparat ist das *Kreolin*, einst viel, jetzt weniger gebraucht. Später hat man die Absicht, die Kresole leicht löslich zu machen, hauptsächlich durch Zusatz von Alkaliseifen erreicht. Ein Repräsentant für Präparate dieser Art ist das *Lysol*, das mit Wasser klare Lösungen gibt, die wie Seifenwasser schäumen und sich schlüpfrig anfühlen. Das Fabrikpräparat Lysol hat eine Zeitlang viel Anwendung gefunden, wird aber jetzt durch den *Liquor Kresoli saponatus* verdrängt, einer aus Kaliseife und Rohkresolen bestehenden Mischung, die mit Leichtigkeit in jeder Apotheke hergestellt werden kann. Ähnliche Präparate, hauptsächlich für die Massendesinfektion bestimmt, sind *Solveol*, *Solutol* und *Sapokarbol*.

Rohe Karbolsäure und rohes Kresol haben außer ihrer Schwerlöslichkeit noch den Nachteil, daß sie wegen ihres hohen spezifischen Gewichtes in Flüssigkeiten zu Boden sinken und da eine ruhende Schicht bilden, die zu wenig Einfluß auf Zersetzungen, die sich an der Oberfläche abspielen, hat. Um dem abzuhelfen, setzt man leichtere Kohlenwasserstoffe zu, wodurch man eine Mischung erhält, die wie Öl auf Wasser schwimmt. Dies ist das Prinzip bei dem gleichfalls für Massendesinfektion bestimmten *Saprol*; es legt sich als eine zusammenhängende Decke über flüssige Massen, die das Entweichen übelriechender Gasarten verhindert und zugleich dadurch in die Tiefe wirkt, daß die Kresole der Mischung unter Mitwirkung des bei jeder Fäulnis gebildeten Ammoniaks aufgelöst werden und den Inhalt durchdringen.

Es ist überflüssig, näher auseinanderzusetzen, daß es eine Irreführung ist, wenn Präparate wie die oben genannten und ähnliche Mischungen in Reklameschriften als „nicht giftig“ empfohlen werden. Sie sind selbstverständlich giftig, entsprechend ihrem Gehalt an Kresolen und ähnlichen Körpern, werden

ebenso wie die Karbolsäure auch durch die Haut resorbiert und haben oft die ernstesten Vergiftungen hervorgerufen.

Präparate und Anwendung.

Cresolum cristallisatum (Orthokresol). Ein Präparat, das der offizinellen reinen Karbolsäure entspricht, der es auch in äußeren Eigenschaften gleicht: farblose oder rötliche, zerfließende Kristallmasse von starkem Karbolgeruch. *Äußerl.* in 2—$2^1/_2$proz. Lösung. Bequemer ist *Cresolum liquefactum*, eine Lösung entsprechend Phenolum liquefact.

Cresolum crudum, rohes Kresol. Enthält etwas Phenol, im übrigen die drei Kresole. Wird oft mit dem irreführenden Namen 100proz. Karbolsäure bezeichnet (womit gemeint ist daß sie vollständig löslich in Natronlauge ist). Gelbbraune klare Flüssigkeit, die sich durch Billigkeit auszeichnet und so weit in Wasser löslich ist, daß sie sich zur Desinfektion eignet.

Acidum carbolicum crudum, „rohe Karbolsäure", Mischung aus Phenolen, Kohlenwasserstoffen und Kresolen. Gelbbraune, teerähnliche Flüssigkeit. *Karbolkalk*, Streupulver für Klosette usw., ist eine Mischung von 1 Teil roher Karbolsäure mit 20 Teilen Kalk.

Liquor Cresoli saponatus, Kresolseifenlösung, hergestellt aus Kaliseife und Rohkresol. Braune, nach Teer und Kresol riechende Flüssigkeit, die sich klar in Wasser löst. *Äußerl.* in $^1/_4$—2proz. Lösung zur Reinigung von Operationsfeld, Instrumenten, Händen, zur Ausspülung der Vagina usw. Mit hartem, kalkhaltigem Wasser erhält man keine klare Lösung, da unlösliche Kalkseife ausgefällt wird.

Lysolum, Fabrikpräparat, in Zusammensetzung usw. dem vorigen entsprechend.

Aqua cresolica enthält 10% Kresolseifenlösung.

Creolinum, bunte Mischung von 10—30proz. Kresolen mit Kohlenwasserstoffen, Pyridinbasen aus dem Teer und Harzseife. Dunkelbraune, nach Teer riechende Flüssigkeit, die mit Wasser eine milchartige Emulsion gibt. *Äußerl.* in 0,5—0,2proz. Lösung zu chirurgischem Gebrauch, 5—10proz. zur Desinfektion.

Im *Solutolum*, einer braunen, alkalisch reagierenden Flüssigkeit, sind die Kresole löslich gemacht durch Kresolnatrium, im *Solveolum*, einer klaren neutralen Flüssigkeit, durch kresotinsaures Natrium. Das erstere dient in 3proz. Lösung zur desinfizierenden Waschung von Zimmern, das letztere in 1—2proz. Stärke als chirurgisches Antiseptikum.

Saprolum, 40% Kresole, 20% Kohlenwasserstoffe. Dunkelbraune, auf Wasser schwimmende Flüssigkeit. Wird verdünnt auf faulende oder infizierte flüssige Massen in Abfallgruben, Kloaken usw. gegossen. —

Wird in den Kresolen ein weiteres H-Atom des Benzolkerns durch Chlor ersetzt, so wird die antiseptische Kraft bedeutend erhöht. Das *Phlorol*, eine Lösung von Chlormetakresol in Rizinolkaliseife, ist darum sehr wirksam und hat zugleich den Vorteil (per os) relativ wenig giftig zu sein, da die Resorption aus der Seifenlösung nur langsam stattfindet. *Äußerl.* in $^1/_4$—$^1/_2$proz. Lösung.

Losophanum, Trijodmetakresol, $C_6HJ_3 \cdot CH_3 \cdot OH$. In Wasser unlösliches Pulver, das als günstig wirkend beschrieben wird bei Dermatomykosen, wie Pityriasis versicolor und Herpes tonsurans, bei Prurigo, chronischem Ekzem, Pruritus ani et vulvae. *Äußerl.* in 1—2proz. spirituöser Lösung zur Pinselung oder in 1—3proz. Salbe.

Europhenum, Diisobutylorthokresoljodid $(C_6H_2 \cdot CH_3 . CH_3 . C_4H_9 \cdot OJ)_2$, ein amorphes, gelbes, aromatisch riechendes Pulver; gibt auf Wundflächen Jod ab. Es wird gegen gleichzeitigen Gebrauch von Quecksilber gewarnt, wahrscheinlich wegen Bildung von ätzendem Quecksilberjodid. Wird als Streupulver, vermischt mit Talk, oder als Salbe (4—10proz.) verordnet. *Innerl.* 0,05 mehrmals tägl. in Pillen bei Tuberkulose, Bronchitis und Darmfäulnis.

Thymol.

Thymol, „*Thymiankampfer*" kommt im ätherischen Öl mehrerer Pflanzen vor, u. a. in Thymus vulgaris, dessen wohlbekanntes Aroma es hauptsächlich bedingt.

Thymol ist Methyl-isopropyl-phenol und wirkt stärker antiseptisch als Phenol und Kresole. Die Entwicklung von Eiterkokken wird durch eine Lösung von 1:3000 verhindert.

Die resorptive Wirkung ist der des Phenols und der Kresole ähnlich, nur ruft Thymol keine Krämpfe hervor, sondern wirkt gleich von Anfang an lähmend auf das Zentralnervensystem; es ist ferner viel weniger giftig als die früher besprochenen Phenole, vermutlich weil es schwer löslich ist und nicht leicht resorbiert wird. Auch die lokale Wirkung ist wenig hervortretend; die unversehrte Haut wird kaum angegriffen, und auf Schleimhäuten erzeugt es keine tiefere Ätzung, sondern nur oberflächliche Abstoßung des Epithels.

Anwendung. Als Antiseptikum ist Thymol wegen seiner desodorierenden Eigenschaften und seiner Unschädlichkeit besonders zur Ausspülung großer Hohlräume mit übelriechendem Sekret, z. B. alter Empyeme, geeignet. Der eigentümliche Blumengeruch, der anfangs angenehm wirkt, ist auf die Dauer unbehaglich und hat außerdem den Nachteil, Fliegen anzulocken. Innerlich ist Thymol versucht worden bei *Diarrhöe* bei kleinen Kindern. Sehr große Dosen (8—10—12 g) wurden als wirksam gegen *Bandwurm* und *Anchylostomum duodenale* empfohlen und als unschädlich angesehen, indem nur unangenehme, aber nicht gefährliche Nebenwirkungen verzeichnet wurden (papulöses oder scarlatinaähnliches Exanthem, Erbrechen, Leibschmerzen, vorübergehende Albuminurie, leichte Kollapssymptome); ein nach 6 g beobachteter Todesfall (bei einem anämischen Patienten) macht jetzt größere Vorsicht notwendig. Gibt man große Dosen, so ist es zweckmäßig gleichzeitig Ol. Ricini zu verordnen, um den Aufenthalt im Darm abzukürzen (die Resorption einzuschränken).

Aus einer sehr großen Zahl der aromatischen Antiseptika sind lockere Jodverbindungen hergestellt worden, die bestimmt sind, auf Wundflächen zerlegt zu werden und die Wirkungen des Jods mit denen der aromatischen Komponente zu vereinigen. Auch das Thymol

hat dieser Idee seinen Tribut gezollt in der Gestalt des *Aristols* oder Dithymoldijodids, das bei Verbrennungen, Wunden, luetischen Ulzerationen, Ohren- und Nasenerkrankungen usw. ein sehr brauchbares Präparat zu sein scheint, aber wie die meisten andern Surrogate in bezug auf zuverlässige Wirkung hinter dem Jodoform zurücksteht.

Präparate und Dosen.

Thymolum, Methylisopropylphenol, $C_6H_3CH_3C_3H_7OH$. Große wohlriechende farblose, hexoganale, bei 50—51° schmelzende Kristalle, löslich in 1100 Teilen kalten Wassers. *Äußerl.* zu Verbänden, Umschlägen, Ausspülung von Wundhöhlen usw. wird die gesättigte Lösung angewandt. *Innerl.* als Anthelminthikum 1,0—2,0 in Oblaten. Bei Kinderdiarrhöe 0,005—0,05.

Aristolum, Dithymoldijodid $(C_6H_3CH_3C_3H_7OJ)_2$. Rotbraunes Pulver ohne Geruch und Geschmack, unlöslich in Wasser, löslich in fetten Ölen. *Äußerl.* ungemischt als Streupulver, in 10proz. Salbe, in Kollodium oder in Öl gelöst (10%).

Zweiwertige Phenole.

Die zweiwertigen Phenole, die Dioxybenzole, kommen ebenso wie die Kresole in drei isomeren Formen vor, als Ortho-, Meta- und Paraverbindung.

OH, OH	OH, OH	OH, OH
Brenzkatechin (ortho)	Resorcin (meta)	Hydrochinon (para)

Qualitativ wirken alle drei ungefähr wie Karbolsäure, aber die verschiedene Stellung der Hydroxylgruppen bedingt einen quantitativen Unterschied; das Resorcin ist weniger giftig als die beiden andern. Sie werden sämtlich mit Schwefel- und Glykuronsäure gepaart im Urin ausgeschieden, zum Teil unverändert, zum Teil zu grün- oder schwarzgefärbten Verbindungen oxydiert. Ihre Affinität zu Sauerstoff macht sie, namentlich in alkalischer Lösung, zu starken Reduktionsmitteln.

Von den zweiwertigen Phenolen gehört nur das Resorcin zu den offizinellen Arzneimitteln. Brenzkatechin hat nur insoweit medizinische Bedeutung, als sein Methyläther ein Bestandteil des Kreosots ist, und auch Hydrochinon erfährt nur eine indirekte Anwendung, insofern als es sich bei der Spaltung von Arbutin bildet.

Resorcin wirkt ebenso stark oder vielleicht noch etwas stärker antiseptisch als Karbolsäure, aber weniger ätzend und weniger giftig. Bei Fieberpatienten ist es ein sehr kräftiges Antipyretikum. Die Wirkung ist aber von kurzer Dauer und so oft mit Kollapssymptomen

verbunden, daß diese Anwendung seit langem aufgegeben ist. Als Antifermentativum wird Resorcin innerlich bei *Erbrechen*, das durch gärenden Mageninhalt verursacht wird, gegeben, z. B. bei *Dilatatio ventriculi*, bei *Sommerdiarrhöen* von Erwachsenen und Kindern, und ist auch bei *Vomitus gravidarum* empfohlen worden. Am häufigsten wird es äußerlich bei *Hautkrankheiten* angewandt, z. B. bei Akne, Psoriasis, Ekzem, Lupus, Erysipel. Es wirkt in starker Konzentration langsam und schmerzlos ätzend oder hautauflösend, verdünnt nur antiseptisch (*Gonorrhöe*).

Arctostaphylos Uva Ursi enthält das Glykosid *Arbutin*, das bei Spaltung Zucker, Hydrochinon und Methylhydrochinon liefert, das bittere *Erikolin*, gleichfalls ein Glykosid, das kampferähnliche *Urson* und endlich etwa 30 % *Gerbsäure* und *Gallussäure*. Ein Dekokt der Blätter hat schwach diuretische Eigenschaften und bewirkt, daß der Urin lange der Fäulnis widersteht; es wird bei *katarrhalischen Zuständen der Harnwege*, namentlich bei *Cystitis* mit stinkendem, trübem und alkalischem Urin angewandt. Welcher von den Bestandteilen der wichtigste ist, ist noch nicht sicher entschieden. Vermutlich muß ein Teil der Wirkung dem Arbutin zugeschrieben werden, das schon an sich schwach antiseptisch wirkt und jedenfalls in alkalischem und bakterienreichem Urin Hydrochinon abgeben kann. Ursprünglich wurde das Hauptgewicht auf die Gerbsäure gelegt, indessen kaum mit Recht, da sie im Urin als Gallussäure, die keine adstringierenden Eigenschaften hat (s. das Kapitel über adstringierende Mittel), ausgeschieden wird.

Arbutin und Gerbsäure finden sich auch in der Preißelbeerpflanze, Vaccinium Vitis idaea, deren Blätter zu den vielen unwirksamen Volksmitteln gegen Rheumatismus gehören.

Präparate und Dosen.

Resorcinum, Resorcin, $C_6H_4(OH)_2$, farblose Tafeln oder Prismen von kratzendem süßlichem Geschmack, leicht löslich in allen gewöhnlichen Lösungsmitteln. *Innerl.* 0,1—**0,5** pro dosi. Bei Diarrhöe $^1/_2$—1proz. Lösung, für Erwachsene 1 Eßlöffel (gern mit Tinct. opii), für Kinder 1 Teelöffel aller zwei Stunden. *Äußerl.* in 5—50proz. Paste oder Salbe, je nachdem wie stark man die hautauflösende Wirkung wünscht. (Rp.: Resorc. 10,0, Adip. Lanae cum Aqua 20,0: Lupus; Rp.: Resorc. 2,0, Zinc. oxydat., Amyl. Tritic. aa 5,0, Vaselini 10,0: Akne.) Bei akuten Ekzemen 1proz. Umschläge. Zur Injektion bei Gonorrhöe $^1/_2$—1proz., zur Blasenirrigation 1—5proz. Lösung.

Folia Uvae Ursi, Bärentraubenblätter, umgekehrt eiförmige, lederartige, mit netzförmigem Adergeflecht versehene, etwa 2 cm lange und 1 cm breite Blätter von Arctostaphylos Uva Ursi (Ericaceae), einem im größten Teil von Europa sowie in dem nördlichen Asien und Amerika verbreiteten kriechenden Busch. *Innerl.* in 10proz. Dekokt, 1 Eßlöffel 4—6 mal tägl.

Dreiwertige Phenole.

Von den dreiwertigen Phenolen wird nur das *Pyrogallol* benutzt. Es wird oft auch als Pyrogallussäure bezeichnet, wegen der sauren Reaktion, die eine wässerige Lösung beim Stehen an der Luft annimmt.

Die wichtigste Eigenschaft des Pyrogallols ist eine starke Affinität zum Sauerstoff. Es reduziert schon bei gewöhnlicher Temperatur Silbersalze zu metallischem Silber und dient in der Gasanalyse als Absorptionsmittel für Sauerstoff. Innerhalb des Organismus wirkt das Pyrogallol hauptsächlich als ein Blutgift. Das Blut wird schokoladefarbig, es tritt Hämoglobin- und Methämoglobinurie auf, akute Nephritis mit Albuminurie, und die Harnkanälchen können so mit abgestoßenen Epithelien und Blutkörperchen angefüllt sein, daß die Harnsekretion stockt. Die wichtigsten klinischen Symptome sind Diarrhöe und Erbrechen, Ikterus, Frostanfälle, fibrilläre Muskelzuckungen, und den Schluß der Vergiftung bilden Anurie und das wohlbekannte Bild der Urämie.

Pyrogallol wird unschwer durch die Haut resorbiert und zum Teil unverändert als eine gepaarte Schwefelsäure ausgeschieden, zum Teil in unbekannte Substanzen übergeführt, die allein den Urin tief grün, in Verbindung mit Blutfarbstoffen fast schwarz färben.

Auf Wundflächen und Schleimhäuten wirkt Pyrogallol mild ätzend, auf intakter Haut nur leicht reizend, färbt aber die Haut schwarz.

Pyrogallol wird im wesentlichen bei *Psoriasis* angewandt. Es ist freilich weniger wirksam als das Chrysarobin, eignet sich aber, da es weniger reizt und die Verfärbung der Haut rascher verschwindet, besser zur Behandlung des Gesichts. Es wird ferner bei *Lupus* gebraucht, wo es auf das kranke Gewebe stärker ätzend wirkt als auf die gesunden Granulationen, sowie gegen verschiedene *parasitäre Hautkrankheiten*, z. B. *Favus*, *Herpes tonsurans* und *Ekzema marginatum*. Bei *Ozaena* und *übelriechenden Ulzerationen* (Krebs) wirkt Pyrogallol desodorierend. Die Anwendung muß wegen der Giftigkeit und der leichten Resorption so eingerichtet werden, daß die Gesamtmenge, die gebraucht wird, 5 g in 24 Stunden nicht übersteigt. Größere Hautpartien auf einmal mit stärkeren Salben oder Lösungen zu behandeln, verbietet die Rücksicht auf unangenehme Erytheme, die sich dabei einstellen können.

Präparate.

Pyrogallolum, „Acidum pyrogallicum", Pyrogallol, $C_6H_3(OH)_3$. Farblose, glänzende, sehr leichte Blättchen und Nadeln, leicht löslich in Wasser und Alko-

hol. *Äußerl.* bei Psoriasis und Lupus in 5—10proz. Salbe, bei parasitären Hautkrankheiten in 1—2proz. alkoholischer Lösung, bei Ozaena und übelriechenden Wunden in 3proz. wässeriger Lösung. Wegen der Giftigkeit soll man nicht mehr Salbe verwenden als einigen Gramm Pyrogallol entspricht.

Lenigallol (Pyrogalloltriacetat) wird in 1—5proz. Salbe oder Paste gegen chronische Ekzeme gebraucht.

Chrysarobin.

Chrysarobin, ein Gemisch mehrerer Derivate des im Steinkohlenteer vorkommenden Kohlenwasserstoffes Anthracen, $C_{14}H_{10}$, ist der wirksame Bestandteil des merkwürdigen „Goapulvers", das als gelbbraune oder ockergelbe Masse große Hohlräume von Andira Araroba, einem brasilianischen, zu den Leguminosen gehörigen Baum, ausfüllt.

Chrysarobin schließt sich in chemischer wie therapeutischer Hinsicht dem Pyrogallol an. Es nimmt, namentlich bei Anwesenheit von Alkalien, gierig Sauerstoff auf und geht in Chrysophansäure über. Auf der Haut und noch mehr auf den Schleimhäuten wirkt es reizend, ruft von Fieber begleitete Erytheme (seltner Pustelbildung) hervor und erzeugt ins Auge gebracht, eine starke Entzündung, die zu Hornhauttrübungen führen kann. Es wird leicht von der Haut aus resorbiert und im Urin teils als Chrysophansäure — kenntlich daran, daß sich der Urin wie beim Gebrauch von Rhabarberwurzel bei Zusatz von Kalilauge oder Ammoniak rot färbt —, teils als nicht näher bekannte Substanzen, die Nierenreizung und Albuminurie hervorrufen können, ausgeschieden. Innerlich genommen bewirken schon wenige Zentigramme Erbrechen und Durchfall, größere Dosen Nierenschmerzen und Hämaturie.

Therapeutische Anwendung. Chrysarobin ist das am sichersten und schnellsten wirkende Mittel gegen *Psoriasis*, vermag aber ebensowenig wie jede andere Lokalbehandlung dieser Krankheit Rezidiven vorzubeugen. Unter täglicher Einreibung mit 1—10proz. Salbe beginnt sehr rasch die Schuppenbildung abzunehmen, und die Effloreszenzen werden flacher. Gleichzeitig wird die gesunde Haut Sitz einer Entzündung, die sich bis weit über die behandelte Region hinaus erstrecken kann. Schließlich stellen sich die ursprünglich von Psoriasis ergriffenen Hautpartien als glatte, vollständig weiße Flecken dar, die stark gegen die umgebende, zunächst rot, später braun oder braunviolett gefärbte Haut abstechen. Wie das Pyrogallol ist auch das Chrysarobin gegen verschiedene *parasitäre Hautkrankheiten* wirksam, z. B. *Herpes tonsurans*, *Ekzema marginatum*, *Pityriasis versicolor*. Es hat den Nachteil, außer Haut und Nägel auch die Wäsche braunviolett zu färben und darf mit Rücksicht auf die Augen nicht oder nur mit äußerster Vorsicht im Gesicht oder auf der behaarten Kopfhaut

angewandt werden, ebenso dürfen nicht größere Hautpartien auf einmal damit behandelt werden. Beinahe frei von diesen Unzuträglichkeiten, aber dafür auch weniger wirksam, ist das mit dem Farbstoff Alizarin verwandte, ebenfalls sehr sauerstoffgierige *Anthrarobin*, das zur Behandlung von Psoriasis des Gesichtes und der behaarten Kopfhaut empfohlen wird.

Präparate.

Chrysarobinum, Chrysarobin, $C_{33}H_{23}O_3$; gelbes, leichtes, kristallinisches Pulver, dargestellt durch Reinigung des rohen Goapulvers, beinahe unlöslich in Wasser. In Kalilauge löst es sich mit gelber Farbe, die unter Bildung von chrysophansaurem Kalium bald in Rot übergeht. *Äußerl.* in 1—10% Salbe (die letztgenannte Konzentration jedoch nur auf kleinen Hautpartien) in Kollodium (10%) oder Gelatine (5—10%).

Anthrarobinum, gelblich-weißes, in Wasser unlösliches Pulver. *Äußerl.* als 10—20proz. Salbe oder Lösung in Alkohol oder Glyzerin.

Cignolinum, 1,8 Dioxyanthranol, synthetisches, stark wirkendes Ersatzpräparat des Chrysarobins. Gelbes, in Chloroform und in Benzol leicht lösliches Pulver. *Äußerl.* als $^1/_8$—$^1/_5$proz. Lösung in Benzol (zur Pinselung), oder 1—5proz Salbe.

Naphthol.

Naphthole entstehen aus dem Kohlenwasserstoff Naphthalin auf dieselbe Art wie Karbolsäure aus Benzol, indem ein Wasserstoffatom durch Hydroxyl ersetzt wird. Während es aber nur eine Karbolsäure gibt, da die OH-Gruppe nur eine Art der Stellung im Benzol einnehmen kann, existieren zwei Naphthole, denn OH kann entweder direkt neben den die beiden Benzolringe verbindenden Kohlenstoffatomen stehen oder getrennt von ihnen:

```
                         OH
  /\C/\           /\C/\           /\C/\OH
 |  |  |         |  |  |         |  |  |
  \/C\/           \/C\/           \/C\/
 Naphthalin.    α-Naphthol.     β-Naphthol.
```

Das β-Naphthol, oft nur als Naphthol bezeichnet, ist in die Medizin eingeführt und in die Pharmakopöen aufgenommen worden.

Die **Wirkungen** des Naphthols sind im ganzen dieselben wie die aller Mitglieder der Phenolreihe. Seine Dämpfe oder verdünnte Lösungen wirken reizend auf die Schleimhäute, starke Lösungen auch auf die Haut, bei langdauernder Anwendung oberflächlich ätzend und nekrotisierend. Die bakteriziden Wirkungen sind stärker als die der Karbolsäure. Als wichtig für die Praxis sei erwähnt, daß Naphthol sehr leicht durch die Haut resorbiert wird, bei seiner Ausscheidung die Nieren stärker reizt und weit eher eine heftige akute Nephritis

mit Albuminurie, Hämaturie, verminderter Diurese und urämischen Symptomen hervorruft als die übrigen aromatischen Antiseptika.

Therapeutische Anwendung. β-Naphthol wurde von Kaposi in die Hauttherapie eingeführt als ein wirksames und reinliches Ersatzmittel für Teer, dessen Hautwirkungen und Indikationen es teilt. Es kommt zur Anwendung bei chronischen, trockenen *Ekzemen*, bei leichten Fällen von *Psoriasis*, bei *Akne* und *parasitären Hautkrankheiten*, wie *Scabies*, *Favus*, *Herpes tonsurans* und *Ekzema marginatum*, wirkt lindernd (lokalanästhesierend) bei *Pruritus* und erweist sich nach Kaposi auch bei *Prurigo* sowie bei *Hyperhidrosis pedum et manuum* wirksam.

Bei *Ozaena* wirkt Naphthol desodorierend. Von französischen Ärzten wird es zu innerlichem Gebrauch als *Darmantiseptikum* empfohlen, besonders bei Typhus und der chronischen Dysenterie der Tropen. — Mit Rücksicht auf die Nieren dürfen immer nur kleine Hautpartien auf einmal mit stärkeren Naphthollösungen oder -salben behandelt werden, und der Urin ist von Zeit zu Zeit auf Eiweiß zu untersuchen. *Bei Nierenkrankheiten ist Naphthol kontraindiziert.*

Es sind in den letzten Jahren eine ganze Anzahl zusammengesetzter Naphtholverbindungen hergestellt und in verschiedenen Richtungen versucht worden. *Salinaphthol* (Betol) und *Benzonaphthol*, die im Magen nicht verändert werden und dort nicht reizen, die aber im Darm in Naphthol und Salicylsäure, bzw. Benzoësäure gespalten werden, sind Darmantiseptika, das letztgenannte ist auch gegen akuten Gelenkrheumatismus angewandt worden. *Epikarin*, ein Kondensationsprodukt von Naphthol und Kresotinsäure, kann am besten als ein milder wirkendes, weniger giftiges Naphthol charakterisiert werden, das nur selten Nierenreizung hervorruft. Es erzeugt eine oberflächliche Ätzung der Oberhaut und wird angewandt bei Seborrhoea capitis mit Haarausfall, Pernionen, Pruritus, Prurigo und namentlich bei Scabies.

Präparate und Dosen.

Naphtholum, β-Napththol, $C_{10}H_7OH$. Farblose, seidenglänzende Kristalle von karbolsäureähnlichem Geruch, beinahe unlöslich in Wasser, leicht löslich in Alkohol und fetten Ölen. *Äußerl.* in 1—10proz. Salbe oder Lösung; bei Scabies: Rp. Naphtholi 15,0, Sap. kalin. 50,0, Vaselini 100,0; gegen Jucken 2—5proz. Lösung in Olivenöl oder Spiritus, bei Fuß- oder Handschweiß 2proz. alkohol. Lösung. *Innerl.* 0,4—0,5 mehrmals tägl.

Salinaphtholum, Betol, Salicylsäurenaphtholester, $C_6H_4OHCOOC_{10}H_7$. Farblose, fast geruchlose, in Wasser unlösliche Blättchen. *Innerl.* 0,5 2—6 mal tägl.

Benzonaphtholum, Benzoësäurenaphtholester, $C_6H_5COOC_{10}H_7$; weiße, mikroskopische, in Wasser beinahe unlösliche Kristalle. *Innerl.* 0,25—0,5 pro dosi, 2,0—4,0 pro die.

Epicarinum, Naphtholkresotinsäure, $C_{10}H_6OHC_6H_3CH_2OHCOOH$. In Alkohol und Äther lösliches Pulver von gelbrosa Farbe. *Äußerl.* in 5—20proz. Salbe oder Lösung. Bei Seborrhoea capitis wird empfohlen: Rp. Epicar. 5,0, Aetheris 15,0, Spirit. 80,0 zur tägl. Einreibung. Bei Scabies: Rp. Epicar. 30,0, Sap. kalin. 50,0, Vaselini 100,0. Bei Prurigo 10proz. alkoholische Lösung.

Kreosot.

Kreosot wird durch Destillation von Buchenholzteer dargestellt. Es ist keine einheitliche chemische Verbindung, sondern ein Gemisch verschiedener Teersubstanzen, deren Siedepunkt bei etwa 220° liegt. Die wichtigsten Bestandteile sind der Methylester des Brenzkatechins, das *Guajakol*: $C_6H_4\langle{}^{OH}_{OCH_3}$ und das homologe Phenol, der Methylester des Homobrenzkatechins, *Kreosol*: $C_6H_3(CH_3)\langle{}^{OH}_{OHC_3}$.

Sowohl hinsichtlich der Lokal- wie der Allgemeinwirkung verhält sich Kreosot mit nur geringen Abweichungen wie Karbolsäure. Es wirkt eher stärker antiseptisch, dagegen weniger ätzend und minder giftig. Kreosot wird mit großer Leichtigkeit sowohl von der Haut wie von Schleimhäuten aus resorbiert. Bei Menschen und Tieren nimmt nach subkutanen Kreosotinjektionen die Exspirationsluft einen aromatischen Geruch an. Es ist indessen nur ein sehr geringer, quantitativ kaum bestimmbarer Teil, der durch die Lungen ausgeschieden wird; die Hauptmenge verläßt den Körper durch die Nieren und kommt in Form der gewöhnlichen gepaarten Schwefelsäuren zum Vorschein, die oxydiert werden und dem Urin eine dunkle Farbe verleihen.

Therapeutische Anwendung. Kreosot wird ähnlich wie Karbolsäure zu verschiedenen Zwecken benutzt, das Hauptinteresse konzentriert sich aber auf seine Anwendung gegen *Lungentuberkulose*. Schon wenige Jahre, nachdem Reichenbach (1830) es aus dem Buchenholzteer hergestellt und ihm den Namen gegeben hatte, der seine fleischkonservierende Eigenschaft bezeichnet, wurde es von französischen Ärzten bei chronischen Katarrhen der Luftwege, speziell bei Phthise verordnet. Eine Zeitlang halbvergessen, wurde es seit 1887 auf Sommerbrodts warme Empfehlungen wieder hervorgeholt und gehörte einige Jahre zu den obligaten Tuberkulosemitteln. In den letzten Jahren ist es wieder in den Hintergrund gedrängt worden.

Über die Erfolge der Kreosotbehandlung sind die Anschauungen geteilt. Die meisten, die über ausgedehnte Erfahrungen auf diesem Gebiete verfügen, meinen, daß der Appetit und damit der Ernährungszustand der Patienten günstig beeinflußt werde, daß Fieber und Nachtschweiße oft abnehmen, daß man aber irgendwelchen Einfluß auf die Lungenaffektionen nicht erwarten dürfe. Sicher sind früher viele Heilungen fälschlich dem Kreosot zugeschrieben worden, denn die Erfahrungen späterer Jahre haben gezeigt, wieviel die diätetisch-hygienische Behandlung ohne Medikamente vermag, und uns davon unterrichtet, daß die Tuberkulose eine sehr viel weiter verbreitete Krankheit ist, als früher angenommen wurde, die häufig spontan ausheilt.

Auch über die *Art der Wirkung* haben sich verschiedene Anschauungen geltend gemacht. Eins ist sicher, daß Kreosot nicht vermag, die in der Lunge oder an anderen Stellen lebenden Tuberkelbazillen zu töten. Manche führen die guten Wirkungen auf den Ernährungszustand und das Allgemeinbefinden, die eine Kreosotkur oft hat, darauf zurück, daß es gleich den Bittermitteln den Appetit reizt, und nehmen ferner an, daß es in seiner Eigenschaft als Antiseptikum den Darmkanal gegen sekundäre Infektion schützt. Statt des Kreosots, dessen Zusammensetzung nicht konstant ist, wird bisweilen sein Hauptbestandteil, das *Guajakol*, das weniger ätzend, aber sonst in derselben Weise zu wirken scheint, angewandt.

Kreosot und Guajakol sind nur anwendbar bei der beginnenden, langsam verlaufenden Phthise. Sie müssen lange Zeit in hohen Dosen gegeben werden, durch Monate und Jahre mit passenden Unterbrechungen. Diese langwierige Behandlung kann schwierig durchzuführen sein, teils weil der Geruch und Geschmack beider Präparate mit der Zeit widerwärtig werden, teils weil es ätzende Flüssigkeiten sind, die, anstatt die Magenfunktion zu bessern, oft die entgegengesetzte Wirkung haben. Um diesen Schattenseiten abzuhelfen, kann man einen Ausweg wählen, der seit einiger Zeit mit großem Erfolg bei Arzneimitteln, die unangenehme oder schädliche Wirkungen auf den Magen haben, gewählt worden ist, nämlich, daß man Verbindungen anwendet, die im Magen unlöslich sind und erst in dem alkalisch reagierenden Darmsaft ihren wirksamen Bestandteil abgeben. Dieses Prinzip liegt zahlreichen modernen Kreosot- und Guajakolpräparaten zugrunde. Man muß dabei allerdings auf die vermutete günstige Magenwirkung verzichten, kann aber dafür viel größere Dosen als von dem freien Kreosot oder Guajakol geben, denn die Spaltung geht in dem schwach alkalischen Darminhalt so langsam vor sich, daß immer nur geringe Mengen auf einmal ins Blut übertreten, wo sie bald durch Überführung in Ätherschwefelsäuren unschädlich gemacht werden. Man hat heute die Wahl zwischen vielen solchen Verbindungen, z. B. *Kreosotkarbonat*, *Guajakolkarbonat*, *Benzoylguajakol* u. a. mehr (s. u.), die alle das gemeinsam haben, daß sie den Magen unverändert passieren und erst im Darm in Kreosot oder Guajakol und die betreffenden Säuren zerlegt werden. Für die resorptive Wirkung ist es wohl gleichgültig, welche von diesen Zusammensetzungen man wählt.

Außer bei Lungentuberkulose werden Kreosot und die verwandten Präparate auch bei *gewöhnlicher* und *putrider Bronchitis*, bisweilen auch bei *Pneumonie* angewandt.

Präparate und Dosen.

Kreosotum, Kreosot, hellgelbe Flüssigkeit von rauchigem Geruch und brennendem Geschmack. *Innerl.* 0,02—0,05—**0,5** pro dosi, bis **1,5** pro die, in Pillen.

schleimigen Vehikeln, z. B. Gerstenschleim, in Wein oder in Kapseln, enthaltend 0,05 Kreosot + Tran oder Olivenöl. Wird am besten dreimal täglich nach den Hauptmahlzeiten gegeben, anfangs kleine Dosen, z. B. 0,05. Manche gehen bis zum Doppelten der hier angegebenen Maximaldosis und noch weiter: „Die passenden Dosen sind die größten, die vertragen werden.“ Bei den hohen Dosen müssen der Zustand der Patienten und der Harn kontrolliert werden.

Pilulae Kreosoti; jede Pille enthält 0,05 Kreosot.

Guajacolum, Guajakol, $C_6H_4OH \cdot OCH_3$, in chemisch reinem Zustande farblose, bei 33° schmelzende Kristalle. Das gewöhnliche Präparat ist eine farblose Flüssigkeit, die weniger unangenehm riecht als Kreosot. *Innerl.* 0,05—0,1, steigend bis 1,0 oder mehr tägl., in schleimiger Flüssigkeit usw. wie Kreosot.

Kreosotum carbonicum, Kreosotkarbonat, auch Kreosotal genannt, ein Gemisch der Karbonate der im Kreosot vorkommenden Phenole. Gelbliche, etwas dickflüssige, fast geruchlose, bitter schmeckende Flüssigkeit. *Innerl.* $^1/_2$—1 Teelöffel 3—5 mal tägl.

Guajacolum carbonicum, Guajakolkarbonat, „Duotal“ $(C_6H_4OCH_3O)_2CO$. Weißes, wasserlösliches, kristallinisches Pulver, geruch- und geschmacklos. *Innerl.* 0,2—1,0 morgens und abends, langsam steigend bis auf 6,0 tägl.

Guajacolum benzoicum, Benzoylguajakol, „Benzosol“, $C_6H_4OCH_3 \cdot O \cdot COC_6H_5$. Farb-, geschmack- und geruchlose kleine Kristalle. *Innerl.* 0,25 dreimal tägl., steigend bis 2,0—3,0 pro die.

Kalium sulfoguajacolicium, Thiokol, weißes Pulver, 2,0—5,0 tägl. *Sirupus Kalii sulfoguajacolici*, Lösung des vorigen in Zuckersirup (entspricht dem Fabrikpräparat Sirolin), 1 Teelöffel 3—4 mal tägl., ganz zweckmäßig für Kinder.

Teer und Ichthyol.

Unter Teer versteht man dickflüssige, braune oder schwarze Flüssigkeiten, die man durch trockene Destillation von Holz der Nadel- und Laubbäume, von Kohle, von Tierabfällen (Horn, Häuten, Klauen, Knochen) oder von geologischen Formationen, Erdschichten, und Schiefern, die kohlenstoffhaltige Reste einer früheren Tier- oder Pflanzenwelt einschließen, erhält. Infolge der Darstellungsart enthalten die verschiedenen Teersorten die mannigfaltigsten, bei der Erhitzung entstandenen Produkte, die je nach dem Ausgangsmaterial wechseln.

Holzteer.

Die durch trockene Destillation von Holz dargestellten Teersorten reagieren sämtlich sauer, da sie neben Phenolen, aromatischen Kohlenwasserstoffen und harzartigen Körpern mehrere Prozent der niederen Fettsäuren, namentlich Essigsäure, enthalten. Buchenholzteer ist reicher an Kreosot als Teer von Nadelbäumen, aber im übrigen sind die Zusammensetzung und die Wirkung aller Pflanzenteere einigermaßen gleichartig. Auf der Haut erzeugen sie in unverdünntem Zustand Entzündung. Die Haut rötet sich, wird von den Säuren und

Phenolen der Teere oberflächlich geätzt und Sitz einer ödematösen Infiltration, die die Epidermis in Blasen abhebt. Anhaltende Anwendung führt zu einer tieferen, pustulösen Entzündung der Follikel, deren Mündungen sich schwarz färben wie von Komedonen (Teerakne). Die Hautreizung kann von starkem Jucken begleitet sein, aber anderseits können die schwach lokalanästhesierenden Eigenschaften der Phenole (vgl. Karbolsäure) auch bewirken, daß Teer oft sehr wirksam gegen Jucken ist. Innerlich wirkt Teer stark reizend auf die Schleimhäute und kann in großen Dosen heftiges Erbrechen, Leibschmerzen, Diarrhöe und Kollaps hervorrufen. Die aromatischen Bestandteile werden leicht durch die Haut und die Schleimhäute resorbiert und können bei unvorsichtiger Anwendung über große Regionen (z. B. bei zu energischen Scabieskuren) akute Nephritis mit eiweißhaltigem, grünschwarzem Urin hervorrufen; der Tod tritt unter denselben Symptomen von seiten des Zentralnervensystems wie bei einer Karbolsäure- oder Kreosotvergiftung ein. Einige Teerbestandteile, wahrscheinlich Terpene, werden auch im Bronchialsekret und im Schweiß, der einen eigenartigen, aromatischen Geruch annimmt, ausgeschieden.

Therapeutische Anwendung. Die verschiedenen Holzteere werden bei *Hautkrankheiten* benutzt, sie sind heute indessen zum großen Teil durch Naphthol, Resorcin und ähnliche Stoffe abgelöst, deren Anwendung bequemer und reinlicher ist. Die Indikationen für Teer (parasitäre Krankheiten, speziell Scabies, chronische, trockene Ekzeme, Hautjucken usw.), sind dieselben wie für die genannten reinen Substanzen. Auch in der *Wundbehandlung* hat Teer neueren Mitteln weichen müssen und ist jetzt nur noch Bestandteil älterer, wesentlich von Laien benutzter Präparate. In einigen Ländern ist der innerliche Gebrauch von Teer bei *chronischen Bronchialkatarrhen* mit reichlichem, purulentem Sekret und bei Cystitis üblich, es sind bei diesen Krankheiten die sekretionsbeschränkenden und desinfizierenden Wirkungen der Harzsäuren und Terpene, die sich geltend machen. Teerdämpfe — Teer wird in eine Schale gegossen und erwärmt, bis ein starker Geruch das Zimmer erfüllt — werden bisweilen bei putrider Bronchitis und Lungengangrän angewandt. Im Volk gilt Teer als ein wirksames Anthelminthikum und wird oft in großen Dosen genommen.

Steinkohlenteer,

der für die organische Chemie eine so wichtige Rolle als unerschöpfliche Fundgrube aromatischer Verbindungen spielt, wird hier und da als billiges Desinfektionsmittel angewandt. Er enthält viel Karbolsäure und Naphthalin, sowie zahlreiche Anilin-, Chinolin- und Pyridin-

basen, die ihm alkalische Reaktion verleihen und ihn giftiger machen als den Holzteer.

Animalischer Teer.

Eine andere Art Teer ist der animalische, *Oleum animale foetidum* oder „Dippels Öl", der durch trockene Destillation von Knochen, Horn, Klauen und Hautabfällen usw. hergestellt wird. Da das Ausgangsmaterial stickstoffreich ist, enthält das Destillat außer Phenolen und Kohlenwasserstoffen zugleich Ammoniak und zahlreiche Stickstoffbasen, wie Anilin, Pyridin und Chinolin. Es ist daher giftiger als gewöhnlicher Teer und reagiert alkalisch. Wurde früher als Nervinum angewandt.

Ichthyol.

Aus den bituminösen, fossile Fischreste enthaltenden Schiefern („Stinkstein") bei Seefeld in Tirol wird durch Destillation ein übelriechender, ölartiger Teer gewonnen, der 10% Schwefel enthält und seit langer Zeit ein angesehenes Volksmittel ist. Bei Behandlung der rohen Destillationsprodukte mit konzentrierter Schwefelsäure werden sie teilweise in eine schwefelhaltige Säure, Ichthyolsulfosäure, übergeführt, deren Ammoniumsalz das in der Medizin gebrauchte Ichthyol („Fischöl", ἰχθύς = Fisch) ist. Die Präparation hat den Zweck, die schwefelhaltigen Teerbestandteile wasserlöslich zu machen, was sie in ihrer ursprünglichen Gestalt nicht sind.

Ichthyol wirkt antiseptisch, aber schwächer als Karbolsäure. Auf intakter Haut erzeugt es nur leichte Reizung und angeblich Gefäßkontraktion, innerlich in großen Dosen Reizsymptome von seiten des Magens und Darmes (Durchfälle), ohne sonderlich giftig zu sein. Seine resorptiven Wirkungen sind wenig ausgeprägt und nicht genau bekannt. Es wird teils im Urin, dessen Schwefelmenge steigt, teils durch die Darmschleimhaut ausgeschieden.

Ichthyol findet Anwendung in der gynäkologischen Praxis als antiseptisches und resorptionsbeförderndes Mittel bei *Uteruskatarrhen* und *Exsudaten in den Adnexen*, sowie namentlich bei *Hautkrankheiten* wie *Akne*, *nässenden* und *juckenden Ekzemen*, *Intertrigo*, leichteren Formen von *Psoriasis*, *Hautulzerationen*, *Verbrennungen usw.* Bei *Erysipel* scheint Ichthyol lindernd zu wirken und die Ausbreitung der Infektion zu hemmen. Die innerliche Anwendung hat keine überzeugenden Resultate ergeben und wird dadurch erschwert, daß es den meisten Patienten beschwerliches Aufstoßen von widerlichem Geruch und Geschmack verursacht, Beschwerden, die man durch Herstellung unlöslicher Verbindungen mit Eiweiß (*Ichthalbin*) oder Formaldehyd (*Ichthoform*), die das Ichthyol erst im Darm abgeben, zu umgehen gesucht hat.

Präparate.

Pix liquida, Teer von verschiedenen Pinusarten und von Larix sibirica. Dunkelbraune, ölige, sauer reagierende, empyreumatische Flüssigkeit, die beim Stehen Kristalle in geringer Menge (Pimarsäure) ausscheidet. *Äußerl.* zu Waschungen, Pinselungen oder Einreibungen als 25—50proz. Salbe, Seife oder alkoholische Lösung. *Innerl.* 0,25—0,5 in Pillen, Kapseln oder Pastillen. Wenn Teer zur Inhalation gebraucht wird, muß man ihm etwas Kreide oder Asche zusetzen, um die flüchtigen Fettsäuren, deren Dämpfe zum Husten reizen, zu binden.

Acetum pyrolignosum crudum, roher Holzessig, eine braune, nach Teer und Essigsäure riechende Flüssigkeit, wird neben Teer bei der trockenen Destillation von Holz gewonnen. Enthält wechselnde Mengen Methylalkohol, Aceton, Essigsäure, Phenole und andere Teerbestandteile. *Äußerl.* mit bis zu 20 Teilen Wasser verdünnt als Antiseptikum.

Pix Juniperi, „Oleum cadinum", Wacholderteer von Juniperus Oxycedrus und anderen Juniperusarten, *Pix Betulae* „Oleum Rusci", Birkenteer und *Pix Fagi,* Buchenteer, werden bei Hautkrankheiten wie der gewöhnliche Teer verwendet.

Pix Lithanthracis, Steinkohlenteer; dickflüssige, schwarzbraune Flüssigkeit von durchdringendem aromatischem Geruch und alkalischer Reaktion.

Liquor carbonis detergens, aus Steinkohlenteer und Quillayatinktur bereitet, klare, braune Flüssigkeit. Mildes Teerpräparat.

Anthrasolum, „gereinigter Teer", helle, gelbe, ölige, nach Teer riechende Flüssigkeit, hauptsächlich aus den weniger flüchtigen Bestandteilen des Steinkohlenteers und Wacholderteers bestehend. *Äußerl.* bei Hautkrankheiten wie Teer.

Ichthyolum, Ammonium sulfoichthyolicum, Ichthyol. Klare, dunkelbraune, dickflüssige Flüssigkeit, von unangenehmem Geruch, löslich in Wasser. *Äußerl.* entweder ungemischt oder als 10—15proz. Lösung oder Salbe bei Hautkrankheiten und zur Massage rheumatisch affizierter Gelenke. Bei Frauenkrankheiten 10proz. Glyzerinlösung auf Tampon. Bei Gonorrhöe 1proz. Injektionen. *Innerl.* 5—15 Tropfen mehrmals tägl. in Wein oder Fruchtsaft.

Man hat versucht, ichthyolähnliche Körper künstlich darzustellen, indem man verschiedene Destillationsprodukte erst mit Schwefel bei hoher Temperatur behandelte und sie dann in Sulfosäuren überführte. Derartige Präparate sind:

Thiolum liquidum oder *Th. siccum,* fast geruchlose, dickflüssige, braunschwarze Flüssigkeit oder braunes Pulver; ersteres *äußerl.* verdünnt mit gleichen Teilen Wasser, letzteres als 20proz. Streupulver.

Tumenolum, braune, zähe, teerartige Masse; *äußerl.* in 5—10proz. Lösung in Wasser oder Glyzerin, in Form von 10proz. Zinkstärkepasta oder als 2- bis 5proz. Salbe.

Thigenolum, Natriumverbindung eines synthetisch hergestellten Sulfoöles; dunkelbraune, geruchlose Flüssigkeit, löslich in Wasser, Glyzerin und verdünntem Spiritus. *Äußerl.* rein oder 5—30proz. Lösung.

Benzoësäure und Zimtsäure.

Benzoësäure, C_6H_5COOH, kommt in großer Ausdehnung im Pflanzenreich vor, in verschiedenen Balsamen, Harzen und ätherischen

Ölen, sowie gepaart mit Glykokoll als Hippursäure im Urin der Pflanzenfresser und des Menschen.

Wie die übrigen aromatischen Säuren ist die Benzoësäure viel weniger giftig als die Phenole, wirkt aber stärker antiseptisch und in großen Dosen temperaturherabsetzend. Kleine Dosen haben beim gesunden Menschen keine wahrnehmbare Wirkung und selbst 10 bis 15 g brachten bei Schreibers Selbstversuchen nur Schwere im Kopf, Magen- und Darmreizung, anhaltendes Kratzen im Hals und Entleerung von Schleim hervor. Bei Tieren entwickelt sich nach Rost bei täglich fortgesetzter Benzoësäurezufuhr ein typisches Bild: von leichten Prodromalerscheinungen eingeleitete, durch tage- oder stundenlange Zeiten ungestörten Befindens unterbrochene epileptiforme Krämpfe, die von ataktischen Zuständen und Halluzinationen gefolgt sind. Die Vergiftung erinnert also an die Epilepsie des Menschen. Weiter fortgesetzte Benzoësäurezufuhr führt zum Tode durch zentrale Lähmung. Benzoësäure verbindet sich in den Nieren mit Glykokoll zu Hippursäure. Wird sie daran gehindert, mit den Nieren in Verbindung zu kommen, z. B. durch Unterbindung der Nierengefäße, oder wenn das Nierengewebe geschädigt ist, so bleibt die Synthese aus (vgl. Stokvis' interessante Beobachtung, daß Benzoësäure bei Nierenkrankheiten zum größten Teil unverändert ausgeschieden wird). Im Urin nimmt infolge der antiseptischen Wirkung im Darm die Menge der gepaarten Schwefelsäuren und des Indicans ab, während die Harnsäureausscheidung nicht verändert wird.

Für die *therapeutische Anwendung* der Benzoesäure und ihrer Salze wurden früher mehrere, jetzt aufgegebene Indikationen aufgestellt, und das benzoësaure Natrium genoß vor einigen Dezennien sogar eine kurze Berühmtheit als Mittel gegen Lungentuberkulose. Geblieben ist jetzt nur die Anwendung als *Expektorans*, namentlich bei *Bronchitiden* mit reichlichem, dünnflüssigem Sekret bei Kindern und alten und geschwächten Individuen. Benzoësäure scheint in solchen Fällen die Expektoration wirksam befördern zu können, wahrscheinlich indem sie ein zum Husten reizendes Kratzen im Halse hervorruft.

Die **Zimtsäure**, $C_6H_5CHCHCOOH$, die häufig die Benzoësäure im Pflanzenreich begleitet, hat vor einigen Jahren durch Landerers Tuberkulosetherapie die Aufmerksamkeit auf sich gelenkt. Diese originelle Behandlung besteht in intravenöser Injektion von zimtsaurem Natrium. Dadurch sollte um die tuberkulösen Herde eine reaktive Entzündung hervorgerufen werden, die zu narbenartiger Einkapselung, Bildung von fibrösem Bindegewebe und schließlich zu Verkalkung führen sollte — also eine Nachahmung der spontanen Heilung. Die Behandlung wird jetzt wenig geübt.

Benzoësäure und Zimtsäure sind teils in freiem Zustande, teils als verschiedene Ester die wichtigsten Bestandteile des Benzoëharzes und der unten angeführten Balsame, die außerdem noch ätherisches Öl und andere aromatische Bestandteile enthalten.

Der nach Vanille duftende **Perubalsam,** der 50—60% Zimtsäurebenzylester und etwa 10% freie Zimtsäure und Harz enthält, wirkt sehr stark auf Acarus scabiei, dessen Eier er schon in $^1/_2$ Stunde tötet, und gehört zu den angenehmsten und wirksamsten *Krätzmitteln.* Zum Unterschied von Teer, Naphthol usw. reizt Perubalsam die Haut wenig und ist wenig giftig, muß aber doch wie alle aromatischen Substanzen mit Rücksicht auf die Nieren mit einiger Vorsicht gebraucht werden. Perubalsam wird auch als ein mild reizendes und antiseptisches Mittel bei *torpiden Granulationen* und *tuberkulösen Ulzerationen,* sowie bei *Ekzemen* und andern mit *Jucken* verbundenen *Hautkrankheiten* benutzt. Resorptiv wirkt Perubalsam einschränkend auf die Bronchialsekretion und diuretisch.

Styraxbalsam, der hauptsächlich aus einem Gemisch verschiedener Ester der Zimtsäure und Harz besteht, ist ebenfalls ein sehr wirksames *Antiparasitikum* (*Scabies, Pediculi pubis*).

Präparate.

Acidum benzoicum, Benzoësäure, C_6H_5COOH. Das offizinelle, durch Sublimation von Benzoëharz gewonnene Präparat bildet wohlriechende, weißliche, gelbe oder gelbbraune, in Wasser schwer, in Alkohol leicht lösliche Nadeln oder Blättchen. *Innerl.* als Expektorans 0,03 (bei kleinen Kindern) — 0,5 mehrmals tägl. in Pulvern. Bestandteil von Tinct. opii benzoica, erwähnt beim Opium.

Natrium cinnamylicum, zimtsaures Natrium, „Hetol", $C_6H_5CHCHCOONa$, weiße, in Wasser lösliche Kristalle. Wurde von Landerer gegen Tuberkulose intravenös injiziert. Über die technischen Einzelheiten muß man sich in der Spezialliteratur orientieren.

Benzoë, aus Siam kommendes Harz mehrerer Styraxarten. Weiße Körner, bisweilen in eine graubraune oder graurote Masse eingelagert. Dient als Konservierungsmittel für Fett (Adeps benzoatus), dessen Ranzigwerden es eine Zeitlang verhindert.

Tinctura Benzoës. Äußerl. zu Pinselungen auf torpide Granulationen, exkoriierte Hautstellen, wunde Brustwarzen usw.

Balsamum Peruvianum, braunschwarzer, sirupdicker, nach Vanille riechender Balsam, der aus Myroxylon Pereirae (Papilionaceae), heimisch in San Salvador („Balsamküste"), gewonnen wird. *Äußerl.* auf torpide Wunden, Dekubituswunden usw. unverdünnt. Bei Scabies werden nach einem Bade 2,0—3,0 4—6 mal im Laufe eines Tages eingerieben, im ganzen 10,0—15,0; nach 2 Tagen Reinigungsbad.

Balsamum Tolutanum, Tolubalsam, rotbraune, halbfeste, wohlriechende Masse, durch Einschnitte in den Stamm von Myroxylon Toluifera, einer in Columbia heimischen Papilionacee, gewonnen. *Innerl.* 0,3—1,0 pro dosi in Pillen, Pastillen oder Sirup bei chronischer Bronchitis; selten gebraucht.

Styrax, Styrax liquidus, Storax, wird aus der Rinde von Liquidambar orientalis (Hamamelidaceae), Kleinasien, gewonnen. Dickflüssige, undurchsichtige, graue, klebrige Masse von unangenehmem säuerlichen Geruch. *Äußerl.* in gereinigtem Zustand (*Styrax depuratus*) wie Perubalsam zu Krätzkuren mit so viel Olivenöl, daß die Klebrigkeit bei der Einreibung nicht hindert, z. B. Styrax depurat. 30,0 Ol. oliv. 10,0 in 2 Portionen einzureiben.

Salicylsäure.

Oxybenzoesäuren sind Benzol, worin ein Wasserstoffatom durch Hydroxyl, ein anderes durch Karboxyl ersetzt ist. Entsprechend den drei verschiedenen Stellungen, die diese zueinander einnehmen können, existieren drei verschiedene solche Säuren.

OH / COOH (para) — Paraoxybenzoësäure.

OH / COOH (meta) — Metaoxybenzoësäure.

OH / COOH (ortho) — Orthooxybenzoësäure (Salicylsäure).

Zwei davon, die Para- und Metaverbindungen, sind wenig aktive Substanzen. Dagegen ist die dritte, die Orthooxybenzoësäure, worin OH und COOH Nachbarn sind, sehr wirksam und eins der unersetzlichsten Mittel der neueren Medizin; sie trägt den Namen *Salicylsäure*, da sie ursprünglich aus der Rinde von Salixarten hergestellt wurde. Der bemerkenswerte Unterschied zwischen den drei Oxybenzoësäuren erstreckt sich auch auf andere Verhältnisse. Die Para- und Metasäure sind nur schwach antiseptisch, weniger giftig (Stockmann), und die Parasäure besitzt ferner nicht die Wirkung der Salicylsäure auf die Harnsäureausscheidung (Denis). Die geometrische Anordnung der Gruppen hat also entscheidende Bedeutung für die Wirkung.

Wirkungen. Freie Salicylsäure wirkt **antiseptisch**; sie hebt wie viele andere aromatische Verbindungen die Bewegungen des lebenden Pflanzenprotoplasmas und der weißen Blutkörperchen auf, verhindert die Alkoholgärung des Zuckers, die Essigsäuregärung des Bieres und das Sauerwerden der Milch, kurz sie hemmt die Entwicklung der verschiedensten Mikroorganismen. Ihre antibakterielle Kraft steht ungefähr der der Karbolsäure gleich. Letztere hat für ein Antiseptikum den Vorzug, wegen ihrer Flüchtigkeit leichter in organische Massen einzudringen, während die Salicylsäure als fester Körper der Luft ausgesetzte Gegenstände längere Zeit konserviert als die verdampfende Karbolsäure. Die Wirksamkeit der Salicylsäure wird geschwächt, wenn Alkalien zugegen sind (z. B. in Fleisch, Fisch oder andern Nahrungsmitteln), die die Säure binden. Ihre Alkalisalze,

z. B. das salicylsaure Natrium, wirken nämlich, wenn sie auch nicht ganz unwirksam sind, sehr viel weniger als die freie Säure.

Auf intakter **Haut** wirkt Salicylsäure langsam und schmerzlos epithelauflösend, auf **Schleimhäuten** erzeugt sie in Substanz oder stärkeren Lösungen weißliche Färbung des Epithels und oberflächliche Ätzung, während verdünnte Lösungen ebenso wie die salicylsauren Salze keine andere Lokalwirkung als eine schwache Reizung der Magenschleimhaut zeigen (unangenehme Empfindungen im Epigastrium, Übelkeit, selten Erbrechen).

Die **resorptiven Wirkungen** sind für die Salicylsäure und das salicylsaure Natrium vollständig die gleichen, da die freie Säure im Blut oder schon im Darm in das Natriumsalz übergeführt wird. Die Giftigkeit ist gering; Dosen von 2 g Natriumsalicylat bringen beim gesunden Menschen meist keine wahrnehmbare Wirkung hervor, 4—5 g verursachen eine Empfindung von Hitze und Schwere im Kopf, Wärmegefühl in der Haut, Schweißausbruch, keinen oder nur höchst unbedeutenden Temperaturabfall, oft geringe Beeinträchtigung des Sehvermögens und als ein sehr konstantes Symptom Ohrenklingen und -sausen sowie Taubheit, „Nebenwirkungen", die denen des Chinins ganz ähnlich sind, namentlich wenn sich Hauteruptionen (Erytheme, Urticaria, Pemphigus), die indessen nach Salicylsäure seltener vorkommen als nach Chinin, dazugesellen. Die erwähnten Gehörsanomalien werden mit kongestiven Zuständen im Ohr (das Trommelfell zeigt Injektion, mitunter sogar Hämorrhagien), die Exantheme mit der Erweiterung der Hautgefäße in Verbindung gebracht. Erst weit größere Mengen rufen durch Einwirkung auf das **Zentralnervensystem** eine ernste akute Vergiftung hervor: Delirien, Somnolenz, tiefes Sinken der Temperatur, erschwerte und langsame Atmung, Herzschwäche, schließlich asphyktische Krämpfe und Tod durch Respirationslähmung. Bei geschwächten Patienten können schon 4—5 g bedenklich aussehende Kollapssymptome hervorrufen. Die letalen Dosen scheinen sehr hoch — vielleicht bei etwa 25 g — zu liegen. In vielen Fällen von angeblichem Salicyltod ist die wirkliche Todesursache jedoch zweifelhaft.

Bei Fieberpatienten setzen Salicylsäure und salicylsaures Natrium die **Temperatur** rasch und energisch herab. Das Sinken der Temperatur fängt schon nach 30—40 Minuten an und beträgt bis 2° oder mehr. Aller Wahrscheinlichkeit nach ist die Wirkung von gleicher Natur wie die des Antipyrins (gesteigerte Wärmeabgabe). Auch beim gesunden Menschen tritt die wärmevergeudende Blutfülle in der Haut auf, wird aber hier durch eine gesteigerte Wärmeproduktion, die einer Abkühlung des Körpers vorbeugt, aufgewogen (vgl. was unter Anti-

pyrin über Wärmeregulierung bei Fieber und bei normalem Zustand gesagt ist).

Schon bei den üblichen kleinen Dosen beeinflußt Salicylsäure bei Tieren und Menschen den **Stoffwechsel** so, daß die Stickstoffmenge des Urins (der Eiweißumsatz) um 10—12% zunimmt und ebenso die Schwefelmenge des Urins. Noch mehr (30—45%, sogar bis 100%) nimmt — auch bei purinfreier Diät — die Harnsäuremenge zu; dies kann entweder auf Veränderungen des endogenen Purinstoffwechsels oder auf einer erhöhten Durchlässigkeit der Nieren beruhen.

Auf die **peripheren Nerven** und **Muskeln** scheint die Salicylsäure keine Wirkung auszuüben. Vielleicht ist der frequente Puls, den kleine Dosen bei Tieren erzeugen, der Ausdruck einer direkten Einwirkung auf das Herz.

Sowohl die Salicylsäure wie ihre Salze wirken *schwach diuretisch*, wahrscheinlich durch Reizung des Nierenepithels. Sehr selten beobachtet man eine stärkere, meist schnell vorübergehende akute Nephritis mit blutigem oder eiweißhaltigem Urin.

Eine Gruppe von Arzneimitteln, über deren Wirkung viel Zweifel und Meinungsverschiedenheit geherrscht hat, sind die sogenannten Cholagoga. Eine ganze Reihe Mittel, namentlich Alkalisalze und verschiedene Abführmittel, z. B. Rheum, Aloë und Kalomel, stehen seit alters her in dem Rufe, die **Gallensekretion** zu befördern. Neuere, sehr umfassende Untersuchungen (400—500 Tierversuche, Stadelmann 1896) zeigen indessen, daß sämtliche alten Cholagoga jedenfalls bei Tieren (Gallenfistelhunden) jedes solchen Einflusses ermangeln. Unzweifelhaft gallenvermehrend sind das Sekretin und die gallensauren Salze, deren Wirkung sehr energisch ist, ferner mehrere aromatische Substanzen, z. B. Salicylsäure, Atophan, Menthol, Thymol, mehrere ätherische Öle, sowie Histamin (Brugsch und Horsters, Meißner). Auch beim Menschen hat Pfaff in einem Falle von Gallenfistel gefunden, daß Natriumsalicylat die Gallenmenge und namentlich ihre festen Bestandteile vermehrte.

Resorption und Ausscheidung. Von der intakten Haut wird Salicylsäure in Lösung oder Salben, von Schleimhäuten namentlich in Form des Natriumsalzes, außerordentlich rasch resorbiert. Die Ausscheidung erfolgt durch die Nieren — schon nach 1 Stunde oder noch kürzerer Zeit färbt sich der Urin bei Zusatz von Eisenchlorid tief violett — und sie ist nach einer Einzeldosis von 1 g nach ungefähr 24 Stunden beendet. Über die quantitativen Verhältnisse liegen zahlreiche, aber wenig übereinstimmende Mitteilungen vor. Die neuesten Untersuchungen stammen von Hanzlik, der zu dem Ergebnis kommt, daß sich 80%, und von Devrient, der meint, daß sich nur 15% der gegebenen Menge im Urin wiederfindet.

Therapeutische Anwendung. Die Salicylsäure ist das souveräne Mittel gegen den *akuten Gelenkrheumatismus.* Die Wirkung ist bei typischen Fällen von Gelenkrheumatismus so sicher, daß da, wo sie ausbleibt, Zweifel an der Richtigkeit der Diagnose entstehen müssen. Wird die Behandlung früh genug eingeleitet, so gehen in der großen Mehrzahl der Fälle die Gelenkentzündungen zurück, die Schmerzen nehmen ab, das Fieber fällt nach einigen Stunden oder nach 1—2 Tagen, und die Krankheit nimmt einen kürzeren oder milderen Verlauf als bei jeder andern Therapie. Das ganze Bild ruft den Eindruck hervor, daß die Salicylsäure als ein spezifisches Gift für die noch unbekannten Mikroorganismen auftritt, in denen man die Ursache der Krankheit vermutet. Es erheben sich indessen jetzt auch Stimmen für die Auffassung, daß die Bedeutung der Salicylsäure nur darin liege, daß sie ein ausgezeichnetes symptomatisches Mittel gegen Gelenkentzündung und Schmerzen sei, und daß eine spezifische Wirkung nicht als erwiesen betrachtet werden könne. Zugunsten dieser Anschauung wird angeführt, daß auch Antipyrin, Acetanilid, Atophan usw. gute Dienste leisten können, und daß die Salicylbehandlung *keinen Einfluß auf die Häufigkeit der rheumatischen Herzkomplikationen hat.*

Bemerkungen zur Dosierung. Da es gleichgültig für die Wirkung ist, ob man salicylsaures Natrium oder Salicylsäure benutzt, die ja doch als Natriumsalz zirkuliert, wählt man das erstere, weil es besser vom Magen vertragen wird. Man gibt gleich von Anfang an so viel wie möglich, z. B. 7 oder 8 g täglich, entweder in ein paar größeren Dosen oder, nach Ansicht der meisten, besser in kleineren Gaben aller Stunden oder zwei Stunden; danach fallende Dosen. In der Regel werden die hohen Dosen nur wenige Tage vertragen, aber man hat doch den Vorteil, daß die Salicylvergiftung wohl unbehaglicher, aber gesunde Nieren vorausgesetzt, selten ernster Natur ist.

Es ist indessen zu betonen, daß bestehende Nierenerkrankung einige Vorsicht nötig macht, teils weil Salicylsäure dem Nierenepithel gegenüber nicht ganz indifferent ist, teils weil sie bei Niereninsuffizienz wahrscheinlich nicht so rasch wie sonst ausgeschieden wird. Die *akuten rheumatischen,* oft hämorrhagischen *Nephritiden* dagegen, die unter einem unzweifelhaften Gelenkrheumatismus oder zusammen mit Erythemen und ganz leichten Gelenksymptomen auftreten können, scheinen durch Salicylsäure günstig beeinflußt zu werden.

Der akute Gelenkrheumatismus ist eine Krankheit, die in vielen Fällen offenbar nicht vollständig geheilt wird. Es geschieht bekanntlich oft, daß nach scheinbar überstandener Krankheit sich nach

kürzerer oder längerer Zeit Rezidive in Form von febrilen oder afebrilen Anfällen von Schmerzen, Schwellung usw. in einem oder mehreren Gelenken einstellen. Dies kann sich Monate oder Jahre hindurch wiederholen und erweckt unwillkürlich den Eindruck, daß der Körper von dem ursprünglichen Infektionsstoff nicht befreit ist, sondern dauernd noch verborgene Reste beherbergt. Der akute Gelenkrheumatismus erinnert in dieser Hinsicht an andere Krankheiten, wo das Virus gleichfalls lange latent bleiben kann, z. B. Syphilis. Ist man der Anschauung, die wohl noch immer von den meisten festgehalten wird, daß die Salicylsäure ein wirkliches Spezifikum ist, so folgt daraus, daß man die Behandlung nicht abschließen darf, sobald die akute Erkrankung geheilt erscheint, sondern daß man eine „chronisch intermittierende Behandlung“ einleiten muß, indem man etwa ein Jahr lang mehrtägige Salicylkuren mit Zwischenpausen von einigen Wochen verordnet. Wahrscheinlich wird man dadurch die Zahl der Patienten verringern, die jahrelang an den Folgen eines einmal überstandenen Gelenkrheumatismus leiden.

Angina tonsillaris, die von verdächtiger Empfindlichkeit und Schmerzen in Gelenken begleitet ist, ist sofort mit Salicylsäure zu behandeln.

Der typische akute Gelenkrheumatismus ist also die eigentliche Domäne der Salicylbehandlung. *Atypische, subakute Rheumatismen*, die weniger heftig beginnen und unter minder hohem Fieber einen schleppenden Verlauf nehmen, werden geradeso wie die afebrilen oder nur von niedrigem unregelmäßigem Fieber begleiteten *chronischen Rheumatismen* von langdauernder Salicylbehandlung etwas beeinflußt, aber lange nicht in dem Grade wie der akute Gelenkrheumatismus. In bezug auf den gonorrhoischen Rheumatismus und die Epididymitis sind die Erfahrungen verschieden. Linderung der Schmerzen wird jedenfalls bisweilen erreicht. Bei den akuten *Podagraanfällen* gehört Natriumsalicylat zu den besten Linderungsmitteln, ob es aber mehr als Linderung der Schmerzen zuwege bringt, ist zweifelhaft: die vermehrte Harnsäureausscheidung wird von einer entsprechenden Leukocytose begleitet, die vielleicht eine gesteigerte Harnsäureproduktion mit sich führt.

Bei rheumatischen Krankheiten, die nicht merklich auf die innere Darreichung von Salicyl reagieren, z. B. die oft Monate währenden, bald in diesem bald in jenem Gelenk auftretenden *Rezidive nach akutem Gelenkrheumatismus*, bei *monoartikulärem Rheumatismus*, bei *Lumbago* und überhaupt bei *afebrilen rheumatischen Affektionen* wurden *intravenöse Injektionen* von Natriumsalicylat als eine Behandlung empfohlen, die augenblicklich Linderung und zuweilen Heilung

bringen kann. Bei akutem Rheumatismus schwinden Schwellung und Schmerzen unmittelbar nach solchen Injektionen, kehren aber bald wieder.

Als *Antipyretikum* wurde Salicylsäure vom Jahre 1876 an einige Jahre lang viel benutzt, bis sie dem Antipyrin und verwandten Mitteln, die weniger unangenehme Nebenwirkungen haben, weichen mußte. Auch bei *Neuralgien* und *Cephalalgien* wirken Antipyrin, Acetanilid und Phenacetin in der Regel sicherer.

Bei *seröser Pleuritis* schreibt man dem Natriumsalicylat resorptionsbefördernde Wirkungen zu. Es gehört ferner zu den gegen *Gallensteine* und *Gallensteinkoliken* angewandten Mitteln. Daß die lebhaftere Gallensekretion, die es hervorruft, festsitzende Konkremente austreiben kann, ist nicht wahrscheinlich. Vielleicht wirkt es günstig auf die mikrobiellen „lithogenen" Schleimhautkatarrhe, die für die häufigste Ursache von Gallensteinen gelten (Naunyn).

Äußerlich wird Salicylsäure (nicht salicylsaures Natrium) benutzt: zur Herstellung antiseptischen Verbandsmaterials, in Spiritus gelöst oder in Salbenform gegen *juckende Hautkrankheiten*, z. B. Urticaria, als Streupulver gegen Fußschweiß, und endlich in Pflasterform als *epithelauflösendes* Mittel (Hühneraugenpflaster). Die Verwendung von Salicylsäure als *Konservierungsmittel für Eßwaren* ist zu verwerfen.

Andere Salicylverbindungen.

Die unangenehmen Nebenwirkungen des Natriumsalicylats, Ohrensausen, starke Transpiration usw., und der Übelkeit erregende Geschmack, der oft die Anwendung erschwert, haben zu den mannigfaltigsten Versuchen geführt, Salicylverbindungen herzustellen, die frei von solchen Begleiterscheinungen sind. Nur wenige davon haben größere praktische Bedeutung erlangt und sollen hier genannt werden.

Salicylsäurephenylester oder **Salol** eine Verbindung von Salicylsäure (60 %) und Phenol (40 %), dargestellt von Nencki 1886, ist der erste Repräsentant eines später bei der Synthese von Arzneimitteln viel benutzten Prinzips (siehe z. B. Guajakolkarbonat), Substanzen ihrer schädlichen Wirkungen, die sie in freiem Zustande auf die Magenschleimhaut ausüben, dadurch zu berauben, daß man ihnen die Form von zusammengesetzten Verbindungen gibt, die in sauren Flüssigkeiten unlöslich und darum indifferent sind, von Alkalien dagegen zerlegt und im Darm in Freiheit gesetzt werden. Salol passiert den Magen unverändert und wird erst im Dünndarm unter Mitwirkung des verseifenden Pankreasfermentes und der Darmbakterien in Salicylsäure und Karbolsäure zerlegt, die jede für sich resorbiert und durch die Nieren ausgeschieden werden. Daß es nicht in den üblichen Dosen

von 1—2 g, deren Phenolgehalt die Phenolmenge, die man in freiem Zustande gibt, weit überschreitet, Vergiftung hervorruft, liegt daran, daß die Spaltung im Darm allmählich vor sich geht, so daß das Phenol nicht auf einmal, sondern nach und nach ins Blut übertritt, wo es durch Paarung mit Schwefelsäure unschädlich gemacht wird. Salol kann bei *akutem Gelenkrheumatismus* gebraucht werden, ist aber weniger wirksam als die Salicylsäure. Es wird ferner als *Darmantiseptikum* angewandt, ist aber nicht sehr nützlich als solches, denn seine beiden Komponenten werden rasch resorbiert, sobald die Verbindung zwischen ihnen gelöst ist. Dagegen ist es ein gutes *Antiseptikum für die Harnwege,* namentlich bei *chronischer Cystitis,* wo es häufig ammoniakalisch riechenden, trüben Urin klarer und weniger bakterienreich zu machen scheint. Bei langdauerndem Salolgebrauch hat man die Bildung von Darmkonkrementen ,,Salolsteinen" beobachtet, deren Abgang starke Kolikanfälle verursachen kann. Auch *äußerlich* wird Salol als Antiseptikum verwendet, da es von den Bakterien des Wundsekretes zerlegt wird, und dient endlich in der Pharmazie dazu, Pillen, die sich im Magen nicht auflösen sollen, zu überziehen.

Eine andere Verbindung, die in der letzten Zeit große Bedeutung erlangt hat, ist die durch Dreser eingeführte **Acetylsalicylsäure,** die teils in unverändertem Zustand aufgenommen, teils im Darm in Salicylsäure und Essigsäure zerlegt wird. In klinischer Hinsicht unterscheidet sich die Acetylsalicylsäure von ihrer Muttersubstanz dadurch, daß die schmerzstillenden Wirkungen mehr hervortreten, während unangenehme Nebenwirkungen viel seltener sind. Die Acetylsalicylsäure hat darum mit Recht eine ausgedehnte Verwendung als Linderungsmittel bei *Fieberkrankheiten, Neuralgien, Kopfschmerzen* und *Schmerzen verschiedenster* Art (Tabes, Carcinom, Gicht usw.) gefunden. Bei dem typischen akuten Gelenkrheumatismus ist die Behandlung mit großen Natriumsalicylatdosen die beste.

Sowohl bei Gelenkrheumatismus wie bei andern rheumatischen Schmerzen ist die lokale Behandlung mit Salicylsäure in Salbenform oft als rascher schmerzstillend wie der innerliche Gebrauch empfohlen worden. Eine noch raschere Wirkung wird erreicht durch den flüchtigen *Methylsalicylsäureester* oder das aus der nordamerikanischen Ericacee, Gaultheria procumbens, gewonnene ätherische Öl, Wintergrünöl oder *Gaultheriaöl,* worin der genannte Ester den Hauptbestandteil bildet.

Im Grunde ist Salicylsäure ein sehr altes Heilmittel. Eine jetzt verlassene Droge, Cortex salicis, die bitter schmeckende Rinde verschiedener Weidenarten, die schon im Altertum bekannt war und einst mit der Chinarinde rivalisierte,

enthält das Glykosid Salicin, das bei der Spaltung Saligenin (Salicylalkohol) liefert, das durch Oxydation in Salicylsäure übergeht. Nach Entdeckung von deren antirheumatischen Eigenschaften probierte man auch Salicin und Saligenin, aber es zeigte sich, daß sie zum Teil unverändert ausgeschieden wurden und nur schwach wirkten. In dem überall wachsenden Stiefmütterchen, Viola tricolor, einem alten „blutreinigenden“ Mittel, hat man kleine Mengen Methylsalicylat gefunden. Auch in der gemeinen, an Bächen und feuchten Gräben wachsenden Spierstaude, Spiraea Ulmaria, kommt Salicylsäure vor.

Präparate und Dosen.

Acidum salicylicum, Salicylsäure, $C_6H_4 \cdot OH \cdot COOH$. Weiße Nadeln von süß-säuerlichem kratzendem Geschmack, beinahe unlöslich in Wasser, leicht löslich in Alkohol und Äther. Wird jetzt selten *innerl.* in Dosen von 0,5—1,0 mehrmals tägl. angewandt. Zur *äußerl.* Behandlung von akutem Gelenkrheumatismus in etwa 10proz. Salbe: (Rp.: Acid. salicylic., Bals. Terebinth. commun., Adip. lanae c. aqu. aa. 10,0, Adip. suill. 100,0). Gegen Epitheliome (Hühneraugen) als 20proz. Salicylkollodium oder -pflaster.

Pulvis salicylicus c. Talco enthält 3% Salicylsäure; *äußerl.* als Streupulver gegen Fußschweiß.

Natrium salicylicum, Natriumsalicylat, $C_6H_4 \cdot OH \cdot COONa$. Weiße, sehr leicht in Wasser lösliche Kristalle, von widerlichem, salzigsüßem Geschmack. Selbst sehr verdünnte Lösungen werden bei Zusatz von Eisenchlorid violett gefärbt. *Innerl.* bei akutem Gelenkrheumatismus die ersten Tage 8,0—10,0 tägl. in Lösung oder Kapseln, entweder verteilt in Dosen zu je 1 g aller Stunden, oder in Dosen zu 4—5 g; später abnehmende Dosen. Die meisten wenden die erste Dosierungsart an; wird die andere vorgezogen, so soll zur Prüfung der Toleranz eine Dosis von 1 g vorausgeschickt werden. Treten kardialgische Schmerzen auf, so gibt man gleichzeitig Natriumkarbonat, um die Bildung der magenreizenden freien Salicylsäure im sauren Magensaft zu verhindern. Verbietet unüberwindlicher Widerwille den inneren Gebrauch, so gibt man das Mittel per Klistier oder wählt ein anderes Präparat, z. B. Acetylsalicylsäure, Melubrin oder Atophan. Als Antipyretikum 3,0—8,0 in zwei Dosen. Tagesdosen für Kinder von: 2—4 Jahren 0,5—1,0, 3—10 Jahren 1,0—2,0, 11—15 Jahren 2,5—3,0. *Intravenöse Injektionen*: Rp. Natr. salicylic. 8,75, Coffeïn 1,25, Aqu. ad. 50,0, 2 ccm mit Pausen von 12 Stunden bis 3 Tagen (auch bis dreimal tägl. gegeben).

Phenylum salicylicum, Salol, Salicylsäurephenylester, $C_6H_4 \cdot OH \cdot COO \cdot C_6H_5$, weißes, kristallinisches Pulver von schwach aromatischem Geschmack, beinahe unlöslich in Wasser, löslich in Alkohol und Äther. *Innerl.* bei akutem Gelenkrheumatismus 0,5—2,0 pro dosi, 4,0—6,0 pro die als Pulver oder in Kapseln. Bei Pyelitis oder Cystitis 1,0 3—4mal tägl. Bei Kinderdiarrhöen 0,15 pro dosi für Kinder von 1 Jahr. *Äußerl.* bei Hautkrankheiten als 5proz. Salbe oder in Öl gelöst.

Acidum acetylo-salicylicum, Acetylsalicylsäure, Aspirin, $C_6H_4 \cdot OCH_3CO \cdot COOH$; weiße, in Wasser beinahe unlösliche, in Alkohol und Äther leicht lösliche Kristalle von säuerlich aromatischem Geschmack. *Innerl.* 1,0 3—4mal tägl. als Pulver.

Diplosalum, Salicylsäuresalicylester, weißes, geruch- und geschmackloses, in Wasser unlösl. Pulver. *Innerl.* 1,0 3—4mal tägl.

Methylium salicylicum, Salicylsäuremethylester, $C_6H_4{<}^{OH}_{COO \cdot CH_3}$, farblose, ölige Flüssigkeit. *Äußerl.* rein oder mit 1—2 Teilen Olivenöl.

Mesotanum, Salicylsäuremethyloxymethylester, $C_6H_4<^{OH}_{COO \cdot CH_2 \cdot OCH_3}$, klare, gelbliche, beinahe geruchlose Flüssigkeit. *Äußerl.* wie das vorhergehende.

Ulmarenum, Gemisch von verschiedenen Estern der Salicylsäure, enthält 75% Salicylsäure. Schwere, lichtbrechende, gelbrote Flüssigkeit. *Äußerl.* unvermischt zu Pinselungen oder als 30proz. Salbe mit Zusatz von etwa 5% Menthol.

Von den vielen andern in überflüssiger Zahl hergestellten Salicylverbindungen seien nur folgende genannt: *Novaspirin*, Salicylsäure-methylenzitronensäureester, *innerl.* 0,5—1,0 mehrmals tägl. *Salochinin* ist früher unter Chinin besprochen. *Salipyrin* ist bei den neueren Antipyreticis erwähnt. *Rheumasan*, *Esterdermasan*, *Salit*, *Spirosal* sind salicylhaltige, zum äußerlichen Gebrauch gegen rheumatische Schmerzen bestimmte Präparate.

Andere aromatische Säuren.

Phenylchinolincarbonsäure, $C_6H_5 \cdot C_9H_5N \cdot COOH$, in die Therapie eingeführt unter dem Namen *Atophan*, ist ein Heilmittel mit eigenartigen Wirkungen. Es erzeugt, selbst bei purinfreier Diät, eine mächtige Vermehrung der ausgeschiedenen Harnsäuremenge. Ob dies auf einer gesteigerten Produktion (Stoffwechselwirkung) oder nur auf einer gesteigerten Ausscheidung (Nierenwirkung) beruht, ist eine viel diskutierte Frage. Für die letztere Alternative spricht der Umstand, daß die Harnsäuremenge des Blutes vermindert wird, und daß die Phosphorsäureausscheidung nicht gleichzeitig zunimmt, was zu erwarten wäre, wenn ein vermehrter Abbau der Nukleoproteide, der Quelle der endogenen Harnsäure, die Ursache wäre. Die Wirkung tritt sehr rasch ein, ist aber von kurzer Dauer. Nach Aussetzen des Mittels sinkt schon in 6—8 Stunden die Harnsäuremenge unter die Norm und steigt erst allmählich zu normalen Werten an.

Das Atophan ist in erster Linie ein Mittel zur Behandlung *akuter* Anfälle *der harnsauren Gicht.* Unmittelbar nach dem ersten Auftreten der Schmerzen gegeben, kupiert es oft den Anfall vollständig in wenigen Stunden. Das ist jedoch nicht hauptsächlich eine Folge der Harnsäuremobilisierung, denn mehrere nahestehende Verbindungen haben bei akuten Gichtanfällen eine ähnliche, wenn auch weniger gute Wirkung, trotzdem sie nicht die Harnsäureausscheidung vermehren. Von Wiechowski und Starkenstein wird das Hauptgewicht darauf gelegt, daß Atophan ähnlich wie andere Chinolinderivate analgetisch, antipyretisch und entzündungswidrig wirkt. (Eintropfen von Senföl ins Auge erzeugt bei vorher mit Atophan behandelten Kaninchen nicht die gewöhnliche Entzündung.) In Übereinstimmung hiermit ist das Atophan auch ein gutes Mittel bei *Rheumatismus acutus*, *gonorrhoischen Gelenkaffektionen* und *Neuralgien.* Eine sehr beachtenswerte Nebenerscheinung ist das durch die starke Ausschei-

dung verursachte Ausfallen der Harnsäure und ihrer Salze im Harn, der schon trübe entleert wird, oder bald nach der Abkühlung einen reichlichen Bodensatz absetzt. Atophan ist daher *kontraindiziert bei Neigung zu Steinbildung in den Harnwegen*, und es ist immer zweckmäßig, bei Atophangebrauch durch Wassertrinken für reichliche Diurese zu sorgen und einige Male täglich $^1/_2$ Teelöffel Natriumbikarbonat zu geben. Letzteres verhindert auch die sonst häufig auftretende Kardialgie.

Präparate.

Acidum phenylchinolincarbonicum, Atophan, weiße, in Wasser unlösliche Kristalle von bitterem Geschmack. *Innerl.* bei Podagraanfällen 1,0 3—4mal täglich, bis 10,0 verbraucht sind; wenn notwendig kann die Behandlung nach einigen Tagen Pause wiederholt werden. Bei Rheumatismus 2,0—4,0 täglich, nach erfolgter Besserung einige Tage absteigende Dosen.

Acitrinum, Methylester der Phenylchinolincarbonsäure, und *Novatophanum,* Äthylester der Methylphenylchinolincarbonsäure, sind gelbliche, in Wasser unlösliche Pulver, die etwas schwächer, namentlich weniger plötzlich auf die Harnsäureausscheidung wirken wie das Atophan. *Innerl.* in Dosen wie Atophan; gleichzeitig sollten Alkalien, z. B. kohlensaures Mineralwasser oder Natriumbikarbonat angewandt werden.

Tetrophan ist ein dem Atophan nahestehendes Chinolinderivat, das bei Tieren einen allgemeinen, durch Erregungsvorgänge im Großhirn und in der Muskulatur bedingten Starrezustand hervorruft. Man hat gefunden, daß es bei multipler Cerebrospinalsklerose nicht selten den Gang verbessert, aber es ist mit Vorsicht zu geben, damit die spastischen Symptome nicht zunehmen. Auch bei Tabes und Myasthenie verdient es versucht zu werden. Die Dosen sind 0,25 1—3mal täglich, bei guter Verträglichkeit langsam steigend.

Cumarin, das wohlriechende Anhydrid der Cumarsäure oder Oxyzimtsäure bildet farblose, in Wasser schwer, in Alkohol leicht lösliche Kristalle, es kommt vor in mehreren Grasarten, in den afrikanischen Tonkabohnen (Dipterix odorata, Papilionaceae), sowie in der früher offizinellen inländischen Papilionacee Melilotus officinalis. Wird bisweilen als geruchsverbessernder Zusatz zu Jodoform verwendet.

Mehrere Derivate der *Phthalsäure,* $C_6H_4(COOH)_2$, sind als Arzneimittel vorgeschlagen worden, haben aber nur geringe Bedeutung. Der bekannte Farbstoff *Phenolphthaleïn,* ein gelbes, in Wasser fast nicht, in Alkohol leicht lösliches Pulver, das als Indikator in der analytischen Chemie gebraucht wird, wurde vor einigen Jahren viel als Abführmittel gebraucht, kann aber schon in kleinen Dosen Vergiftung hervorrufen (Darmkolik, hämorrhagische Nephritis). Es ist Bestandteil vieler Handelspräparate (Purgen, Aperitol).

II. Organische, lokal wirkende Mittel.

1. Schleimige Mittel.

Die schleimigen Mittel oder *Mucilaginosa* sind amorphe, kolloide Stoffe, welche die Eigenschaft haben, mit Wasser dickflüssige Lösungen zu bilden; d. h. sie lösen sich nicht eigentlich, sondern quellen im Wasser nur zu zähen, bei der Abkühlung oft gelatinierenden Pseudolösungen auf. Die Wirkung dieser seit den ältesten Zeiten angewandten, aber in theoretischer Hinsicht bisher stiefmütterlich behandelten Mittel ist in neuerer Zeit von Schmiedeberg und Tappeiner näher beleuchtet worden.

Die schleimigen Mittel wirken wegen ihrer indifferenten Natur und der dickflüssigen zähen Konsistenz ihrer Lösungen auf Schleimhäute und Wundflächen wie ein Kataplasma, das gegen mechanische Reize schützt und allerhand scharfe und irritierende Substanzen bis zu einem gewissen Grade zu umschließen und einzuhüllen vermag; sie wirken daher abschwächend auf Nerveneindrücke der verschiedensten Art.

Die schleimigen Stoffe schwächen die meisten *Geschmackseindrücke* ab und haben, da sie in der Natur weit verbreitet sind, eine große Bedeutung für den Geschmack vieler Nahrungs- und Genußmittel. So schmeckt eine Lösung von Zucker in reinem Wasser viel süßer, als eine Lösung von gleicher Konzentration in Gummischleim. Noch mehr wird der saure Geschmack abgeschwächt; Himbeeren enthalten verhältnismäßig weniger Zucker und mehr Säure als Johannisbeeren, schmecken aber doch süßer, weil sie viel reicher an Pflanzenschleim sind, der den Geschmack der Säuren verhüllt; Johannisbeeren dagegen enthalten wenig Schleim. Auch *Temperatureindrücke*, namentlich das Gefühl für Kälte, werden abgeschwächt; kaltes Wasser erweckt im Munde einen viel kälteren Eindruck als Milch von der gleichen Temperatur. Die *Schmerzempfindung* verhält sich ähnlich. Bringt man den Hinterfuß eines dekapitierten Frosches („Reflexfrosches") in $^1/_{10}$proz. Salzsäure, so zieht das Tier nach wenigen Sekunden das Bein an sich; setzt man einige Prozent Gummi zu, so wird das Bein zuweilen erst nach $^1/_2$—1 Minute, zuweilen gar nicht

angezogen. Der starke Schmerz, den eine 5—6 proz. Kochsalzlösung auf einer offenen Wunde erzeugt, wird nur wenig gefühlt, wenn die Lösung statt mit reinem Wasser mit einer schleimigen Flüssigkeit bereitet ist. Wie dem Schmerz, so wird auch der *entzündungserregenden Wirkung* scharfer Stoffe entgegengewirkt; füllt man eine abgebundene, lebende Darmschlinge mit Wasser, dem einige Tropfen Senföl zugesetzt sind, so ist nach einer Stunde die Schleimhaut stark gereizt, geschwollen und injiziert und der Darm mit einem entzündlichen Exsudat erfüllt; hat man dagegen vorher 10% Gummi zugesetzt, so beschränkt sich die Wirkung darauf, daß die Schleimhaut sich etwas rötet. Die meisten Schleimstoffe werden nicht nur selber sehr langsam resorbiert, sondern hemmen auch die Resorption sowohl von Wasser wie von festen Substanzen, z. B. Salzen und Zucker; daher die alte Erfahrung, daß Getränke, die reich an kolloiden Substanzen sind, z. B. die dunkeln, extraktreichen Biersorten, „schwer im Magen liegen".

Therapeutische Anwendung. Schleimige Stoffe werden angewandt als *geschmackskorrigierende Mittel,* namentlich für saure und scharfschmeckende Substanzen, als *einhüllende* Mittel für stark lokalreizende Medikamente und bei *Vergiftungen* mit ätzenden Stoffen, wie Alkalien und Säuren. In der Pharmazie werden schleimige Flüssigkeiten benutzt, um Stoffe fein verteilt in Lösung zu halten, die an sich in Wasser unlöslich sind (Emulsionen). Bei *katarrhalischen Zuständen im Verdauungskanal* wirken die Mucilaginosa als Umschläge, die die Schleimhaut gegen die mechanische Reizung, die der ständig bewegte Darminhalt ausübt, und gegen die chemische Reizung durch die Verdauungssäfte und Gärungssäuren schützen. Sie wirken dadurch schmerzstillend, dämpfen die starke reflektorische Peristaltik und können so, obgleich sie selber ganz indifferent sind, Heilung herbeiführen (z. B. Salep bei Diarrhöe). Auch spontan verteidigt sich die entzündete Schleimhaut mit vermehrter Schleimabsonderung; die Anwendung der Mucilaginosa ist also eine Nachahmung des natürlichen Heilungsprozesses. Daß schleimige Lösungen bei *Katarrhen im Larynx* Linderung verschaffen, findet darin eine Erklärung, daß sie beim Schlucken die Epiglottis berühren und von dort in den Kehlkopf hinabfließen. Unmöglich ist es, daß schleimige Stoffe vom Darmkanal aus die Harnwege erreichen. Wenn angegeben wird, daß sie bei Reizzuständen in diesen, z. B. bei Cystitis, günstig wirken, so beruht die Wirkung nur darauf, daß das gleichzeitig zugeführte Wasser den Urin verdünnt.

Die resorptionshemmende Wirkung wird benutzt, wo wirksame Substanzen, die allein oder in wässeriger Lösung zu rasch aufgenommen würden, tiefere Abschnitte des Darmkanals erreichen sollen. Viele

abführende Substanzen sind weit weniger wirksam, wenn sie in reinem Zustande gegeben werden, als wenn sie in Form der rohen Drogen, wo sie von kolloiden Substanzen begleitet sind, die die Resorption aufhalten, genommen werden. Auch für die Wirkung der Anthelminthika ist dieses Verhalten wichtig.

Der Zusatz von Schleim (Stärke) zu *Ernährungs-* und *Medikamentklistieren* hat den Zweck, zu verhindern, daß sie den Mastdarm reizen und abführend wirken.

Die den oben erwähnten Indikationen dienenden Schleimstoffe stammen aus dem Pflanzenreich. Tierischen Ursprungs ist der Leim oder die **Gelatine,** die in der Pharmazie zur Herstellung verschiedener Arten von Glyzerinleim benutzt wird. Diese haben große praktische Bedeutung erlangt als deckende Mittel bei Hautkrankheiten und als Vehikel für verschiedene auf die Haut wirkende Substanzen. — Eine in Europa neue (in China nach Miura etwa 1800 Jahre, in Japan mindestens 1000 Jahre bekannte) Anwendung hat die Gelatine in den letzten Jahren als Hämostatikum erfahren. Subkutane Gelatineinjektionen sind häufig bei *Hämorrhagien* der verschiedensten Art angewandt worden, z. B. bei Lungen-, Nieren- und Uterusblutungen, Hämatemesen, typhösen und andern Darmblutungen, ferner bei Melaena neonatorum, Hämophilie, Purpura haemorrhagica, überhaupt bei profusen, oft wiederkehrenden, chirurgischer Behandlung unzugänglichen *Blutungen,* und so oft mit günstigem Resultat, daß ihre Wirksamkeit sich kaum leugnen läßt, selbst wenn man gebührend darauf Rücksicht nimmt, daß die meisten Blutungen, dadurch, daß sie Herzschwäche hervorrufen, schließlich von selber stehen. Auch innerlich hat man Gelatine versucht bei Hämatemese, Hämorrhoiden, Lungen- und Nierenblutungen usw., öfters anscheinend mit guter Wirkung. Wie die Blutstillung vor sich geht, ist nicht sicher bekannt; einige schreiben sie dem Calciumgehalt der Gelatine zu. Die Bestimmung der Koagulationsgeschwindigkeit des Blutes vor und nach subkutaner Gelatineinjektion hat keine überzeugenden Resultate ergeben; dagegen ist festgestellt, daß Blut, dem durch Injektion von Pepton oder Hirudin (einer von Jacobj nachgewiesenen, in den Speicheldrüsen des Blutegels abgesonderten Substanz, die dazu dient, das angesaugte Blut flüssig zu erhalten, und schuld an der oft hartnäckigen Nachblutung nach Blutegelbiß ist) die Gerinnungsfähigkeit genommen worden ist, diese durch subkutane Gelatineinjektionen wiedergewinnt.

Besondere Aufmerksamkeit verdient bei der Anwendung am Menschen die Sterilität des Präparates. Öfters ist im Anschluß an Gelatineinjektionen Tetanus aufgetreten, und es hat sich gezeigt, daß

die gewöhnliche Handelsware auffallend oft Tetanussporen enthält, die die günstigsten Bedingungen für ihre Entwicklung finden, wenn sie zusammen mit Gelatine injiziert werden.

Präparate und Anwendungsart.

Amylum Tritici, Weizenstärke, und **Amylum Oryzae,** Reisstärke, werden beim Wundsein der Kinder und zur Herstellung der in der Hauttherapie viel verwendeten Pasten gebraucht. Als reizmilderndes Klysma: 1 Teelöffel auf eine Tasse kochendes Wasser (die Stärke muß zunächst mit kaltem Wasser angerührt werden, da sich sonst Klumpen bilden). *Innerl.* als Antidot bei Vergiftungen mit Jod, das mit Stärke die bekannte blaue Verbindung bildet.

Gummi arabicum, arabisches Gummi, eingetrockneter Saft verschiedener afrikanischer Acaciaarten (Mimoseae). Glasartige, farblose oder gelbe Stückchen, die sich in Wasser zu einem klebrigen Schleim lösen. Wird in Substanz oder als *Mucilago Gummi arabici* zur Bereitung von Emulsionen verwendet.

Pulvis gummosus, zusammengesetztes Gummipulver (Gummi, Süßholz und Zucker). *Innerl.* teelöffelweise als einhüllendes Mittel.

Tragacantha, Traganth, erhärteter Schleim mehrerer kleinasiatischer Astragalusarten (Papilionaceae). Zur Herstellung von Pastillen verwendet.

Radix Althaeae, Eibischwurzel. Weiße, schleimig-süßlich schmeckende Wurzeln von Althaea officinalis (Malvaceae, Mitteleuropa) enthalten Schleim, Stärke und Zucker. Viel als Pillenkonstituens und in Form des *Sirupus Althaeae* als geschmackskorrigierendes Mittel verwendet. *Folia Althaeae,* die Blätter derselben Pflanze.

Flores Malvae und *Folia Malvae* (M. silvestris und M. neglecta). *Flores Verbasci,* Wollblumen, die goldgelben Blumenkronen von Verbascum phlomoides und V. thapsiforme (Scrophulariaceae), enthalten ebenfalls alle Schleim; dasselbe gilt von: *Folia Farfarae,* den pferdehufförmigen, weißfilzigen Blättern des zeitig blühenden Huflattichs, Tussilago Farfara (Compositae), und

Semen Lini, Samen des überall angebauten Flachses, Linum usitatissimum (Linaceae). Die Schale enthält viel Schleim, der Kern ein fettes eintrocknendes Öl. „Leinsamentee“ (Infus 10 : 100) ist ein altes Hausmittel bei akuten Schleimhautkatarrhen, namentlich der Harnwege. In ähnlicher Weise werden in der Volks- und Veterinärmedizin benutzt:

Semen Foenugraeci, Bockshornsamen, von Trigonella Foenum graecum, einer im Gebiete des Mittelmeers einheimischen Papilionacee; enthält außer Schleim fettes und ätherisches Öl und das ungiftige Alkaloid Trigonellin. *Semen Papaveris,* Samen des weißblühenden Mohns, enthält ebenfalls fettes Öl und Schleim. Morphin ist nicht nachweisbar.

Mehrere der oben erwähnten Drogen sind Bestandteile zweier wesentlich von Laien benutzter Teegemische, nämlich *Species pectorales,* Brusttee, *innerl.* 1 Eßlöffel auf 1 Teetasse warmes Wasser bei trockener Bronchitis, sowie *Species emollientes* „Erweichende Kräuter“, *äußerl.* mit Wasser befeuchtet zu Kataplasmen.

Tubera Salep, Salep, sind die Wurzelknollen verschiedener europäischer und kleinasiatischer Orchideen. Halbdurchscheinende, hornharte Knollen, die mit heißem Wasser (zunächst mit kaltem Wasser anzurühren) eine trübe, weißlichgraue, schleimige Flüssigkeit liefern. *Mucilago Salep, innerl.* eßlöffelweise bei Diarrhöe, bisweilen mit Zusatz von Tannin.

Lichen islandicus. Cetraria islandica, „isländisches Moos", eine über die ganze nördliche kalte Zone verbreitete Flechtenart.

Carrageen, zwei nordatlantische Rotalgen, Chondrus crispus und Gigartina mammillosa, die namentlich an den Küsten Irlands gesammelt („irländisches Moos") werden. Früher zur Krankenernährung gebraucht. Mehrere ostasiatische Algen liefern das in der Bakteriologie als Nährboden benutzte *Agar-Agar*

Gelatina sterilisata pro injectione (Merck). Bei Blutungen *lokal* 5—10proz. Lösung, *subkutan* 2proz. auf Körpertemperatur erwärmte sterile Lösung, wovon 15—50—200 ccm in der Nähe der blutenden Stelle injiziert werden; die Injektionen haben unter strenger Wahrung der Asepsis zu geschehen.

2. Süßschmeckende Mittel.

Süße Stoffe (*Saccharina*) werden in der Medizin als Geschmackskorrigentien angewandt. Man sucht durch den starken und angenehmen Geschmack der Zuckerarten den abstoßenden Geschmack, den viele Medikamente haben, zu übertäuben.

Dazu benutzt man entweder den reinen *Rohrzucker* oder verschiedene Präparate, die neben Zucker Fruchtsäuren, schleimige oder aromatische Bestandteile enthalten und dadurch gleichfalls zur Verbesserung des Geschmackes beitragen. In Substanz wirkt Zucker durch Wasserentziehung antiseptisch und ist ein altes Wundmittel. Konzentrierte Lösungen haben ebenfalls konservierende Eigenschaften (medizinische Sirupe, eingemachte Früchte), während verdünnte Lösungen bekanntlich einen guten Nährboden für Mikroorganismen bilden.

Traubenzucker ist weniger dienlich als Geschmackskorrigens wie Rohrzucker, da er weniger süß ist. *Milchzucker,* der ebenfalls weniger süß und schwerer löslich ist, wird als Konstituens für Medikamente, die leicht Feuchtigkeit anziehen (Pulver, Pflanzenextrakte), gebraucht. Nach mehreren Autoren (Erich Meyer, Handowsky u. a.) wirken intravenöse Injektionen von 10—20 ccm 10—20proz. Traubenzuckerlösung blutdrucksenkend, besonders bei solchen Hypertonien, die mit spastischen Erscheinungen der Gefäße, namentlich der Coronararterien, einhergehen. Die Ursache scheint Kapillarerweiterung zu sein.

Mehrere Zuckerarten, z. B. Rohrzucker, Traubenzucker und Milchzucker, die alle das polarisierte Licht nach rechts drehen, sind wertvolle Nahrungsmittel, die im Körper vollständig zu Kohlensäure und Wasser verbrennen. Nur wenn sie in übermäßig großen Quantitäten aufgenommen werden, werden sie vom normalen Organismus teilweise unverändert im Harn ausgeschieden. Bei Diabetes verbrennen diese Zuckerarten bekanntlich nicht. Das Verhalten des *linksdrehenden Fruchtzuckers* (der Lävulose) im diabetischen Organismus ist

wiederholt untersucht worden, nachdem Külz im Jahre 1873 gefunden hatte, daß bei einigen leichten Fällen von Zuckerkrankheit ansehnliche Mengen Lävulose keine Glykosurie hervorbrachten. Die Hoffnung, in der Lävulose ein brauchbares Kohlehydrat für Diabetiker gefunden zu haben, erfüllte sich indessen nicht. Es scheint etwas besser als anderer Zucker assimiliert zu werden, aber nicht so viel leichter, daß seine Anwendung einen nennenswerten Vorteil böte. Gewöhnlich wird bei Diabetes der größte Teil der verabreichten Lävulose im Urin als Traubenzucker ausgeschieden, etwas kommt unverändert zum Vorschein, und nur ein sehr kleiner Teil verbrennt.

Soweit man nach der Kenntnis, die man bis jetzt von dem Verhalten der Zuckerarten mit 5 Kohlenstoffatomen (*der Pentosen*) im menschlichen Organismus hat, urteilen kann, werden auch diese sich nicht als brauchbar erweisen. Sie werden beim Menschen und bei Tieren, die gemischte Kost genießen, minder vollständig als bei Pflanzenfressern ausgenutzt und zum Teil unverändert ausgeschieden; bei Diabetikern ist die Assimilation noch schlechter, und die Ausscheidung erfolgt teilweise in der Form von Traubenzucker.

In neuerer Zeit haben einige synthetisch dargestellte aromatische Verbindungen, die chemisch nicht mit dem Zucker verwandt sind, aber einen intensiv süßen Geschmack besitzen, Anwendung gefunden. Die bekannteste ist das *Saccharin*, das Anhydrid der Orthosulfamidobenzoësäure; es ist ungefähr 300 mal süßer als Rohrzucker und wird noch in einer Verdünnung von 1 : 100 000 wahrgenommen, während der Geschmack des Rohrzuckers bei Verdünnung von 1 : 300 verschwindet. Der Geschmack des Saccharins ist indessen nicht ganz identisch mit dem des Rohrzuckers, und es wird von zuckerfressenden Insekten verschmäht, denn aus einer Mischung von Zucker und Saccharin suchen die Ameisen ersteren heraus und lassen letzteres liegen. Saccharin wirkt etwas antiseptisch, soll aber keinen hindernden Einfluß auf die Eiweißverdauung haben, obwohl es bei abnormen Gärungen im Darmkanal antifermentativ wirkt. Saccharin wird leicht resorbiert und unverändert im Urin ausgeschieden; da es selbst bei langanhaltendem Gebrauch nicht giftig zu wirken scheint, kann es ohne Nachteil bei Diabetikern als Versüßungsmittel anstatt des verbotenen Rohrzuckers angewandt werden. Auch bei strengen Entfettungskuren kann es den Zucker ersetzen. Es wird als Darmantiseptikum und bei Cystitis empfohlen, aber wenig gebraucht.

Präparate.

Saccharum, weißer Zucker, Rohrzucker $C_{12}H_{22}O_{11}$, wird aus Zuckerrohr und Zuckerrüben gewonnen; weiße, kristallinische Stücken oder Pulver, löslich im halben Gewicht Wasser. Wird verwendet in Form des *Sirupus simplex.*

(60 Zucker + 40 Wasser) und anderer Sirupe, z. B. *S. Cerasorum*, Kirschensirup, *S. Aurantii*, Pomeranzensirup, *S. Rubi Idaei*, Himbeersirup, *S. Cinnamomi*, die sämtlich den aromatischen Geschmack der betreffenden Rohstoffe haben. Bei Erhitzung auf 160° geht Rohrzucker in eine amorphe, glasartige Masse über („Bonbons"), bei etwa 200° verliert er Wasser und verwandelt sich in das bitterschmeckende Karamel, das zur Färbung von Bier und Likören benutzt wird. *Caramose* (Traubenzuckerkaramel) soll bei Diabetes die Zuckerausscheidung nicht erhöhen und die Azidose vermindern; versuchsweise bis 100 g pro Tag.

Saccharum lactis, Milchzucker, $C_{12}H_{22}O_{11} + H_2O$. Harte, weiße Kristalle, in 7 Teilen Wasser löslich; in Pillen, Pulvern und Extrakten. Größere Mengen wirken schwach abführend. Für Säuglinge 30,0 per Liter Milchmischung.

Radix Liquiritiae, (russische) Lakritzenwurzel, Süßholz. Geschälte, gelbe Wurzeln von Glycyrrhiza glabra (Papilionaceae), wildwachsend und angebaut in Süd- und Osteuropa. Schmeckt schleimig und durchdringend süß mit einem leise kratzenden Nachgeschmack. Den eigenartigen, süßen Geschmack verdankt es dem Glykosid Glycyrrhizin, das nach Kobert zu den Saponinen gehört, obgleich es nicht die typische Formel hat und nicht hämolytisch wirkt. Durch Auskochen mit Wasser und darauffolgendes Eindampfen wird der

Succus Liquiritiae hergestellt, ein schwarzbrauner Extrakt, der in Form von Stangen und Blöcken in den Handel kommt und als geschmacksverbesserndes Mittel besonders für Salze benutzt wird. *Sirupus Liquiritiae: innerl.* 10,0—30,0 als Zusatz zu Mixturen.

Radix Ononidis, Hauhechelwurzel, oft der Länge nach zerklüftete, durch schwarze Borke und weißliches Holz ausgezeichnete Wurzel von Ononis spinosa, einer einheimischen Papilionacee. Enthält u. a. eine dem Glycyrrhizin ähnliche Substanz. Zu den harntreibenden Mitteln gezählt und Bestandteil von *Species diureticae, innerl.* 1 Eßlöffel auf 1 Tasse warmen Wassers.

Mel, Honig, das Produkt des Fleißes der Bienen (1 Kilo Honig ist das Re sultat des Besuches von 633000 Kleeblumen durch die Bienen) bildet einen gelben oder braungelben Sirup, der hauptsächlich eine Lösung von Dextrose und Lävulose darstellt. Er entsteht im Honigsack der Bienen durch Inversion des Rohrzuckers des Blütenhonigs und enthält geringe Mengen ätherischer Öle, die von verschiedenen Blumen stammen. Beim Stehen wird Honig oft trübe. weil der Traubenzucker auskristallisiert, während der Fruchtzucker in Lösung bleibt.

Mel depuratum, gereinigter Honig. Bestandteil verschiedener Präparate.

Saccharinum, Saccharin, $C_6H_4 < \genfrac{}{}{0pt}{}{CO}{SO_2} > NH$, weißes, kristallinisches, schwer lösliches Pulver. *Innerl.* 0,03—0,05 auf eine Tasse Tee oder Kaffee. Saccharin „leicht löslich" oder *Kristallose* ist das Natriumsalz der Orthosulfamidobenzoësäure.

Dulcin, p-Phenetolkarbamid, schwer lösliche Kristalle, die 100mal so süß schmecken wie Zucker, wird in denselben Dosen wie Saccharin gebraucht.

3. Fette Stoffe.

Die Fettarten (*Oleosa, Pinguedines*) sind für die Haut dasselbe, was die Mucilaginosa für die Schleimhäute sind. Sie wirken deckend, gegen Reize schützend und befördern die Heilung von Exkoriationen,

Fissuren und oberflächlichen Substanzverlusten. Die meisten Fettarten werden leicht von der Haut aufgesaugt, machen sie geschmeidig und weich und dadurch, daß sie die Wasserverdunstung verhindern, zugleich feucht. Sie beschränken die Schweißsekretion und erzeugen, über größere Körperpartien eingerieben, eine kompensatorische Vermehrung der Diurese.

Während wässerige Lösungen nicht durch die unversehrte Haut resorbiert werden, weil die von dem Sekret der Talgdrüsen durchtränkte Oberhaut eine wasserdichte Decke bildet, dringen in Fett gelöste Stoffe nicht allein in die tieferen Schichten der Haut ein, sondern werden auch in reichlicher Menge resorbiert. Wässerige Lösungen dringen erst ein, wenn durch gründliche Waschung mit fettlösenden Mitteln, wie Spiritus und Äther, der Hauttalg entfernt worden ist. Von Schleimhäuten werden dagegen wässerige Lösungen viel leichter resorbiert als fette. Als Vehikel für antiseptische Wundmittel eignen sich die Fettarten nur, wenn das betreffende Antiseptikum leichter oder ebenso leicht in Wasser oder im Wundsekret löslich ist wie im Fett; andernfalls bleibt es im Fett, ohne mit den vorhandenen Mikroorganismen in Berührung zu kommen (vgl. Karbolöl S. 234).

Die Fettarten sind sehr wichtige Nahrungsmittel, die im Dünndarm verseift und resorbiert werden. In größeren Dosen erzeugen sie Peristaltik, machen die Darmwände glatt und wirken abführend.

Die **gewöhnlichen Fettarten,** Schweinefett, Talg, Olivenöl, Leinöl usw. bestehen hauptsächlich aus Estern von Glyzerin mit Stearinsäure, Palmitinsäure und Ölsäure oder Leinölsäure. Alle diese haben nur eine begrenzte Haltbarkeit; bei längerer Aufbewahrung werden sie bekanntlich „ranzig", d. h. sie nehmen saure Reaktion und einen unangenehmen Geruch nach freien flüchtigen Fettsäuren an; letztere wirken reizend auf epidermisentblößten Hautstellen. In neuerer Zeit wird daher in großer Ausdehnung ein von diesen Nachteilen freies Fett verwendet, nämlich das gereinigte **Wollfett,** Adeps lanae oder Lanolin, das sich in chemischer Hinsicht von Schweinefett, Talg usw. dadurch unterscheidet, daß die Säuren nicht an Glyzerin gebunden sind, sondern an Cholesterin und Isocholesterin, isomere Alkohole von der Formel $C_{26}H_{44}O$. Wollfett zeichnet sich durch zwei wertvolle Eigenschaften aus; es wird nicht ranzig, und es kann sein eigenes Gewicht oder noch mehr an Wasser aufnehmen und so als Vehikel für wässerige, medikamentöse Lösungen dienen.

Vaselin wird aus dem rohen Erdöl gewonnen, nachdem die flüchtigen Kohlenwasserstoffe, die zu technischen Zwecken und zur Beleuchtung dienen, abdestilliert sind (vgl. S. 29). Es besteht aus einem Gemisch von höheren Paraffinen, ist also in chemischer Hinsicht ganz

verschieden von den Fettarten, erfährt aber dieselbe therapeutische Anwendung. Aus der chemischen Zusammensetzung folgt, daß auch Vaselin nicht ranzig werden kann. Bei langdauerndem Einreiben in die Haut wird bei Tieren Vaselin resorbiert und im Körper, namentlich in den Muskeln, abgelagert, wo es sich lange Zeit unverändert erhält. Erst nach Monaten wird es z. T. verbrannt, z. T. durch den Darm ausgeschieden.

Flüssiges Paraffin, das ebenfalls aus Erdöl hergestellt wird, ist in den letzten Jahren ein volkstümliches Abführmittel geworden. Es wirkt, teils indem es Peristaltik hervorruft, teils dadurch, daß es die Fäzes weich und die Darmwand glatt macht; ab und zu erzeugt es Übelkeit.

Der einzige bisher bekannte dreiwertige Alkohol, das **Glyzerin,** gehört in therapeutischer Hinsicht ebenfalls zu den fetten Stoffen. Es macht wie diese die Haut weich, erzeugt aber wegen seiner Affinität zu Wasser auf epidermisentblößten Stellen Reizung und kurzes Brennen. Glyzerin wirkt schwach antiseptisch, wahrscheinlich weil es den Mikroorganismen Wasser entzieht. Es wird leicht resorbiert und verbrennt in geringeren Mengen vollständig zu Kohlensäure und Wasser. Größere Mengen werden im Körper nur teilweise oxydiert, während der Rest unverändert im Urin ausgeschieden wird. Große innere Dosen wirken abführend. Ins Rektum injiziert lösen bereits kleine Dosen infolge ihrer reizenden Wirkung auf die Schleimhaut lebhafte peristaltische Bewegungen aus, die sich weit in den Dickdarm aufwärts fortpflanzen und Darmentleerung herbeiführen. Für den Menschen scheint Glyzerin selbst in bedeutenden Mengen, z. B. 100 g im Laufe eines Tages, nicht giftig zu sein. Noch größere Dosen (im Verhältnis zum Körpergewicht) erzeugen bei Tieren Beschleunigung der Herztätigkeit und der Atmung, einen Rausch wie bei der akuten Alkoholvergiftung, Temperatursteigerung, Tremor, Krämpfe und Tod durch Respirationslähmung; subkutane Injektion verursacht zugleich Hämoglobinurie und Nephritis.

Therapeutische Anwendung. Die fetten Stoffe werden als *erweichende* und *deckende Mittel* bei *Exkoriationen, oberflächlichen Ulzerationen, Verbrennungen* u. dgl. angewandt, entweder allein oder als Salben und Linimente, die gleichzeitig antiseptische oder adstringierende Substanzen enthalten. Bei vielen *Hautkrankheiten* dienen sie zur Aufweichung fester Krusten und werden als Transportmittel für Substanzen, die in die tieferen Schichten der Haut eindringen sollen, benutzt. Nur selten werden Mittel, die zur Resorption bestimmt sind, in Salbenform appliziert, z. B. Quecksilber. Die Fettarten, die imstande sind, größere Wassermengen aufzunehmen, speziell Wollfett, wirken infolge der Wasserverdunstung kühlend.

Welche Fettart zu einer Salbe verwendet wird, ist nicht gleichgültig. Ist der Zweck, fehlendes Hautfett zu ersetzen oder die Haut geschmeidig zu machen, so nimmt man am besten fette Stoffe, die flüssig sind oder einen niedrigen Schmelzpunkt haben und sich leicht in die Haut hineinarbeiten lassen, z. B. gewöhnliches Schweinefett, Vaselin oder Olivenöl. Zu deckenden Salben, die längere Zeit auf der Applikationsstelle verbleiben sollen, eignen sich dagegen besser Substanzen, die nicht so leicht schmelzen; solche Salben werden mit Talg, Wachs, Cetaceum oder mit den neueren Salbengrundlagen, deren Schmelzpunkt hoch über der Temperatur der Haut gelegen ist, bereitet.

Innerlich werden fette Öle in ähnlicher Absicht wie äußerlich zusammen mit schleimigen Stoffen (Emulsionen) angewandt. Bei *Gallensteinkoliken* sieht man nach größeren Dosen *Olivenöls* bisweilen ein plötzliches Aufhören der Schmerzen. Das Öl hat keinen Einfluß auf die Gallensekretion, vielleicht kann es bei der Passage durch das Duodenum in den Gallengang eindringen, die starke Schleimhautreizung mildern und die Wände glatt machen, so daß ein eingekeilter Stein sich leichter löst.

Glyzerin wird in Analogie mit den Fettarten als Heilmittel bei *Exkoriationen* („aufgesprungenen Händen") gebraucht. Innerlich ist es als Nahrungsmittel für Diabetiker versucht worden, aber sein Nährwert ist, da wie gesagt nur kleine Mengen verbrennen und größere leicht Durchfälle verursachen, nicht groß. Sehr große Glyzerindosen wurden wiederholt als wirksam gegen *Trichinen* empfohlen, aber natürlich nur solange sie sich noch im Darm befinden und nicht bereits in die Muskeln ausgewandert sind; die Trichinen schrumpfen und gehen zugrunde selbst in Glyzerin, das mit 3—4 Teilen Wasser verdünnt ist. Bei *Obstipation*, die auf Trägheit im Dickdarm beruht, ist Glyzerin in Form von kleinen Klistieren oder Suppositorien ein wirksames Abführmittel, darf aber nicht allzu lange Zeit gebraucht werden, da sich die Erregbarkeit der Darmschleimhaut abstumpft und die Wirkung unsicher wird. Wie im Rektum, so bringt Glyzerin auch, wenn es in den Cervicalkanal des Uterus gebracht wird, Kontraktionen hervor und wird daher gegen *Blutungen* sowie zur Einleitung von Aborten und als geburtsförderndes Mittel bei *Wehenschwäche* angewandt.

In der Pharmazie wird Glyzerin als Lösungsmittel für Salze, z. B. Borax, benutzt und wird den meisten Pillenmassen zugesetzt, damit die Pillen sich weich und leicht löslich halten sollen. Als fäulnishinderndes und doch nicht stark antiseptisches Mittel wird Glyzerin zur Konservierung von Vakzine verwendet.

Präparate.

Tierfettarten.

Adeps suillus, *Axungia Porci,* Schweinefett, weiße, salbenartige Masse, ungefähr bei Körpertemperatur schmelzend. Bestandteil zahlreicher Salben. *Adeps benzoatus* (Fett mit 2% Benzoëharz geschmolzen) hat einen angenehmen Geruch und wird weniger leicht ranzig.

Sebum ovile, Hammeltalg, das weiße, bei gewöhnlicher Temperatur feste Fett, das bei Schafen Nieren und Därme umgibt. Enthält mehr Stearin und hat daher einen höheren Schmelzpunkt (etwa 47°) als Schweinefett. Wird als Grundlage für festere Salben benutzt. *Sebum salicylatum, äußerl.* gegen Fußschweiß, Wundlaufen usw.

Adeps lanae cum aqua, wasserhaltiges Wollfett, Lanolin, wird aus dem entsprechenden wasserfreien Fett, *Adeps lanae anhydricus,* durch Zusammenkneten mit Wasser und flüssigem Paraffin hergestellt. Gelblichweiße, salbenähnliche, schwach riechende Masse. Das reine Wollfett ist klebrig und eignet sich darum unvermischt nicht als Konstituens für Salben, die in die Haut eingerieben werden sollen.

Laneps, Wollfettersatz, aus kondensierten Kohlenwasserstoffen, Paraffin und Wachs bestehend. Mit Wasser (bis 50%) mischbar.

Cera flava, gelbes Wachs, und *Cera alba,* weißes Wachs, letzteres aus dem gelben durch Bleichen in der Sonne hergestellt, schmelzen bei 63—64°. Wachs findet ausgedehnte Verwendung zur Herstellung von festeren Salben, Pflastern, Bougies und Wachspapier (Charta cerata). *Unguentum cereum,* Wachssalbe.

Cetaceum, Walrat, Spermacet. An dem unförmigen Kopf des kosmopolitischen Pottwals (Physeter macrocephalus) findet sich in zwei großen vor dem Stirnbein gelegenen Hohlräumen und in vielen kleineren im Speck und in der Muskulatur verteilten Säcken ein flüssiges gelbes Öl, aus dem das Spermacet (von einem Tier bis 3000 Kilo) nach dem Tode des Tieres in großblättrigen, perlmutterglänzenden Massen auskristallisiert, die bei 40—50° schmelzen. Bestandteil von Salben, u. a. von *Unguentum leniens,* Cold Cream, der angenehm kühlend wirkt, da er 25% Wasser enthält.

Vegetabilische Fettarten.

Oleum olivarum, Olivenöl; fettes, nicht eintrocknendes Öl, wird durch kaltes Auspressen der Früchte des Ölbaumes (Olea europaea, Oleaceae. Südeuropa) gewonnen. *Innerl.* bei Gallensteinkolik 100—200 g im Verlauf einiger Stunden zu nehmen. Zusatz von Menthol (0,3) macht das Öl weniger übelkeiterregend. Bei Ansammlung von harten Fäkalmassen etwa $^1/_2$ l als Klysma.

Oleum Arachidis, Erdnußöl, wird aus den geschälten Samen von Arachis hypogaea (Papilionaceae, Westafrika) gewonnen. *Innerl.* und *äußerl.* wie Ol. oliv., aber viel billiger. Dasselbe gilt für: *Oleum Sesami,* das Öl der Samen von Sesamum indicum (Pedaliaceae), in vielen Ländern kultiviert.

Oleum Amygdalarum, Mandelöl (Amygdalus communis, Drupaceae, Südeuropa), hat einen milden, angenehmen Geschmack. Die durch Emulgieren von Mandelöl und Wachs mit Leim- oder Seifenlösung hergestellte Salbengrundlage *Resorbin* soll sich dadurch auszeichnen, daß sie die Haut leicht durchdringt und wird deshalb als Konstituens für Quecksilbersalze empfohlen. *Emulsio oleosa, innerl.* eßlöffelweise als einhüllendes, reizmilderndes Mittel bei Darmaffektionen. Die fetten Emulsionen wirken im Gegensatz zu den rein schleimigen Mitteln

leicht abführend. „*Mandelbrot*“ (als Brotsurrogat für Diabetiker empfohlen) enthält viel Fett und Proteïnstoffe, aber keine Stärke.

Oleum Lini; das eintrocknende Leinöl wird nur äußerlich als Bestandteil von Linimenten angewandt, z. B. *Linimentum e calce*, deckendes und adstringierendes Mittel bei Verbrennungen.

Oleum Cacao. Fett der Kakaosamen (Theobroma Cacao, Büttneriaceae, tropisches Amerika), das bei gewöhnlicher Temperatur weiß und fest ist, aber schon bei Handwärme schmilzt (Fp. etwa 30°), wird als Konstituens in Suppositorien verwendet.

Oleum Lauri, Lorbeeröl (Laurus nobilis, Lauraceae, Mittelmeerländer), ist halbfest, grün, weil es Chlorophyll enthält, und hat das Aroma des ätherischen Lorbeeröls. Bestandteil von *Unguentum aromaticum*, populäres Einreibungs- und Massagemittel bei Kontusionen, Verrenkungen und Kolikschmerzen.

Oleum Chaulmoograe oder *Ol. Hydnocarpi* von dem indischen Taraktogenos (Hydnocarpus) Kurzii, enthält ungesättigte, stark reizende Fettsäuren. Ein Präparat „Antileprol“ wurde vor einigen Jahren gegen Lepra empfohlen. Jetzt braucht man die Äthylester der Fettsäuren *intramuskulär*, 1 g allmählich steigend bis 5 g aller 14 Tage mit gelegentlich eingeschobenen längeren Pausen.

Lycopodium, die Sporen von verschiedenen, über große Teile der Erde verbreiteten Lycopodiumarten (Lycopodiaceae), bildet das bekannte „Hexenmehl“ ein blaßgelbes, sehr feines Pulver, das etwa 47% Fett enthält. Wird oft mit Talk oder Zinkoxyd gemischt als Streupulver bei Exkoriationen oder zur Konspergierung von Pillen, um deren Zusammenkleben zu verhüten, verwendet.

Mineralische „Fettarten“.

Paraffinum liquidum, flüssiges Paraffin, Vaselinöl. Klare, farblose dickflüssige Flüssigkeit, viel zu technischen Zwecken gebraucht; in der Medizin als Salbenkonstituens und zur Herstellung von Suspensionen unlöslicher Stoffe, z. B. Kalomel, die subkutan oder intramuskulär injiziert werden sollen, benutzt. *Innerl.* als Laxans eßlöffelweise.

Paraffinum solidum, festes Paraffin, Ceresin. Feste, durchscheinende, bläulichweiße Masse.

Vaselinum album und *V. flavum*, Vaselin; zähe, farblose, weiße oder gelbe, halbflüssige Masse. *Unguentum molle*, Mischung von Vaselin und Lanolin.

Vasenolum spissum und *V. liquidum*, Mischungen von Vaselin oder Vaselinöl mit Fettalkoholen. Salbenartige oder ölige Präparate, die ihr mehrfaches Gewicht an Wasser aufnehmen können. *Vasenolpuder*, feines, weißes, haftendes Pulver mit 10% Vasenol, zweckmäßig bei Hand- und Fußschweiß, Intertrigo, nässenden Ekzemen.

Vasogenum („Vaselinum oxydatum“) sind mit Sauerstoff behandelte Kohlenwasserstoffe, die verschiedene Medikamente aufnehmen, z. B. Jod, Jodoform, Kreosot, Kampfer, und die Haut angeblich leicht durchdringen. *Jodvasogen* (6% Jod), wird innerlich wie Jodkalium und äußerlich wie Jodtinktur angewandt.

Eucerinum, Salbengrundlage, aus Ungt. Paraffini mit 5% Wollfettalkoholen bestehend; besitzt hohes Wasseraufnahmevermögen.

Glycerinum, Glycerin, $C_3H_5(OH)_3$, dickflüssige, ölige Flüssigkeit von süßem Geschmack. *Innerl.* gegen Darmtrichinen eßlöffelweise, 100,0—150,0 im Laufe des Tages. *Äußerl.* als Laxans 2,0—5,0 in Klysma oder Suppositorium.

Unguentum Glycerini 10% Weizenstärke mit Wasser und Glycerin verrieben.

Zusatz. An dieser Stelle mag auch, mangels eines besseren Platzes, das *Kollodium* besprochen werden.

Kollodium ist eine sirupdicke Lösung von Kollodiumbaumwolle (Cellulosedinitrat) in Alkohol und Äther. Wenn es auf die Haut gepinselt wird, verdunsten die flüchtigen Lösungsmittel und hinterlassen ein durchsichtiges Häutchen, das sich zusammenzieht und eine leichte Kompression ausübt. Das gewöhnliche Kollodiumhäutchen reißt leicht; dies wird verhindert durch Zusatz von Ol. Ricini (*Collodium elasticum*). Auch Kollodium kann als Vehikel für andere Substanzen dienen, z. B. Jodoform, Canthariden (*C. cantharidatum*) oder Sublimat (*C. corrosivum*). Verwandte Präparate sind *Traumaticin* (Lösung von Guttapercha in Chloroform). *Photoxylin* (Lösung von Trinitrocellulose in Alkohol und Äther) und *Filmogen* (Lösung von Celloidin in Aceton).

4. Ätherische Öle.

Allgemeine Charakteristik.

Ätherische Öle kommen weit verbreitet im Pflanzenreich vor. Sie können sich in allen Teilen der Pflanze finden, am häufigsten sind sie jedoch in den Blüten und Früchten zu treffen. Einzelne Pflanzenfamilien sind besonders reich an ätherischen Ölen, z. B. die Labiaten, Cruciferen und Umbelliferen, die Lorbeer-, Myrten- und Nadelbaumfamilien. Die ätherischen Öle sind farblose oder gelbliche, minder häufig grüne oder blaue, oft etwas dickflüssige Flüssigkeiten, selten bei gewöhnlicher Temperatur fest, und fast immer von angenehmem aromatischem Geruch. Einige haben indessen einen wenig angenehmen oder widerlichen Geruch (Valeriana, Asa foetida), ein paar sogar einen durchdringenden Aasgeruch, der Schmeißfliegen dazu verlockt, ihre Eier auf die betreffenden Pflanzen abzulegen (Aristolochiaarten). Obgleich der Siedepunkt der meisten hoch liegt, sind sie doch bei gewöhnlicher Temperatur flüchtig und gehen bei der Destillation mit Wasser mit dem Wasserdampf über — die gebräuchlichste Form der Darstellung.

Obgleich die ätherischen Öle äußerlich manche Eigenschaften gemeinsam haben, sind sie nach ihrer *chemischen Zusammensetzung* sehr verschieden und bestehen oft aus höchst komplizierten Mischungen zahlreicher aromatischer Substanzen. Gewisse Bestandteile sind indes charakteristisch und fehlen selten. So enthalten ungefähr alle ätherischen Öle *Terpene*, flüchtige Kohlenwasserstoffe von der Zusammensetzung C_5H_8 (oder einem Vielfachen davon), die in vielen isomeren Formen vorkommen, welche sich in bezug auf den Siedepunkt und andere physikalische Eigenschaften voneinander unterscheiden. Nur wenige Öle bestehen ausschließlich aus diesen Kohlenwasserstoffen; meist finden sich in den Terpenen gelöst viele oxydierte, aromatische

Verbindungen, wie Phenole, Ketone, Säuren, Alkohole, feste Kampfer (z. B. gewöhnlicher Kampfer, Menthol, Thymol, Borneol), die wichtig sind, da gerade diesen Bestandteilen das Öl häufig sein charakteristisches Aroma verdankt. Einige ätherische Öle haben eine ganz andere Zusammensetzung; so sind die meisten Öle der Zwiebelgewächse, der Cruciferen und einzelner Umbelliferen schwefelhaltig, Bittermandelöl besteht aus Benzaldehyd und das Gaultheriaöl (s. S. 260) ist beinahe reiner Salicylsäuremethylester. Ein paar kommen nicht fertig gebildet in den Pflanzen vor, sondern als Glykoside, aus denen erst durch Spaltung das ätherische Öl entsteht (Senföl, Bittermandelöl).

Wirkungen. Die verschiedene chemische Zusammensetzung bedingt selbstverständlich, daß die ätherischen Öle sich auch in pharmakologischer Hinsicht voneinander unterscheiden. Alle, die wesentlich aus Terpenen und Kampfern bestehen, haben indessen viele Wirkungen gemeinsam. Sie wirken alle mehr oder weniger **antiseptisch** infolge ihres Gehaltes an Phenolen und Terpenen, die auf Grund ihrer Flüchtigkeit und Lipoidlöslichkeit leicht in das Protoplasma und die Mikroorganismen eindringen.

Lokal wirken die ätherischen Öle *reizend*, machen die Haut heiß und hyperämisch und können, wenn man ihnen genügend Zeit läßt, starke Entzündung mit Schmerzen, seröser Exsudation und Blasenbildung hervorrufen. Am stärksten wirken in dieser Richtung die flüchtigsten, nur aus Terpenen bestehenden (Terpentinöl) und namentlich einige schwefelhaltige Öle, z. B. Senföl.

Auf *Schleimhäuten* treten die lokalen Wirkungen besonders hervor. Schon in stark verdünntem Zustand haben die ätherischen Öle einen scharf brennenden — wenn sie reich an kampferähnlichen Substanzen sind, späterhin kühlenden — Geschmack und rufen lebhafte Salivation hervor. Wahrscheinlich genügt schon ihr Geschmack und Geruch, um reflektorisch die Magensaftsekretion anzuregen, wie ja auch nach Pawlows bekannten Versuchen der Geschmack und Geruch bevorzugter Nahrungsmittel nicht nur im Mund, sondern auch im Magen „das Wasser zusammenlaufen läßt". Die tägliche Erfahrung lehrt, daß aromatische und scharfe Substanzen den Appetit reizen; die Bewegungen des Magens werden lebhafter, und die Resorption gelöster Stoffe, z. B. von Zucker, Salzen, Peptonen und verschiedenen Arzneimitteln, wird nach Brandls Versuchen beschleunigt, so daß der Magen rascher entlastet wird. Diese Wirkungen erklären zum Teil den instinktiven Gebrauch von Gewürzen bei reichlichen Mahlzeiten. Der chemische Teil der Magenverdauung wird dagegen nicht gefördert, denn als antiseptische Substanzen wirken die ätherischen Öle nicht

allein allerhand abnormen Gärungen entgegen, sondern scheinen auch die Pepsinwirkungen etwas zu verzögern.

Auch im *Darm* wirken die ätherischen Öle antiseptisch und finden oft bei Durchfällen Anwendung. Die Resorption des gelösten Inhalts wird ebenso wie im Magen beschleunigt.

Nach großen inneren Dosen steigert sich die Schleimhautwirkung zu einer starken Reizung des ganzen Magendarmkanals mit ihren gewöhnlichen Folgen: Schmerzen, Erbrechen und Durchfällen. Die Hyperämie kann sich auch auf das Peritoneum und die ganze Nachbarschaft fortpflanzen, z. B. auf die weiblichen Geschlechtsorgane, wo die Kongestion zu Blutungen und Abort führen kann. Dies gilt speziell von dem giftigen Öl des Juniperus Sabina, das eine große Rolle als volkstümliches Abtreibungsmittel gespielt hat.

Resorptive Wirkung. Die ätherischen Öle werden leicht resorbiert und sind alle giftig, doch ist nach den kleinen Dosen, die in der Medizin gewöhnlich benutzt werden, von Allgemeinwirkungen nichts zu spüren. Längere Zeit eingeatmet, verursachen sie Benommenheit, Kopfschmerz und Übelbefinden, Symptome, die vom Aufenthalt in frischgestrichenen Zimmern (Terpentinöl) oder in Räumen, die von stark duftenden Blumen erfüllt sind, bekannt sind. Die ernsteren Vergiftungen sind je nach dem einzelnen Öl verschieden. Als Regel kann aufgestellt werden, daß die Terpene lähmend auf das Zentralnervensystem wirken, während die Kampfer gewöhnlich zunächst die entgegengesetzte Wirkung haben. Man findet daher bei Vergiftungen oft zuerst Exzitationssymptome, u. a. Krämpfe, die die Form epileptischer Anfälle annehmen können (Absinth), und dann Depressionssymptome, die mit Respirationslähmung enden.

Die **Ausscheidungsverhältnisse** der ätherischen Öle haben praktisches Interesse, da viele von ihnen nur in der Absicht gegeben werden, daß sie auf die Organe, durch die sie den Körper verlassen, wirken sollen. Sie werden vielleicht zu einem kleinen Teil durch die Drüsen der Haut ausgeschieden. Mehrere, z. B. Ol. Pimpinellae, Ol. Anisi und Ol. Thymi, werden durch die Lungen ausgeschieden, teilen der Exspirationsluft ihr eigentümliches Aroma mit und wirken in den Bronchien wahrscheinlich sekretionssteigernd und antiseptisch. Die hauptsächliche Ausscheidung, sowohl der Terpene wie der andern Bestandteile findet jedoch im Urin statt, wo sie entweder unverändert, in Form neuer, wenig bekannter Verbindungen, oder oft an Glykuronsäure gebunden zum Vorschein kommen; in letzterem Falle reduziert der Urin die Fehlingsche Lösung, was Veranlassung zu der falschen Annahme gegeben hat, daß ätherische Öle Glykosurie hervorriefen. In größeren Dosen verursachen sie Steigerung der Diurese und in allzu großen schädliche Nierenreizung.

Die ätherischen Öle und aromatischen Pflanzendrogen, die in die Pharmakopöen aufgenommen sind, sind zahlreich und erfahren die verschiedensten Anwendungen. Einzelne, z. B. die, welche wegen ihrer hautreizenden Wirkung benutzt werden, ferner solche, die gleichzeitig wichtigere Bitterstoffe enthalten oder zusammen mit ihnen vorkommen, endlich einzelne Kampferarten, die ihre besonderen Wirkungen haben, werden in andern Kapiteln besprochen. Die übrigen können nach ihrer medizinischen Benutzung in folgende drei Gruppen eingeteilt werden: a) Wohlriechende ätherische Öle, die im wesentlichen als Geruchs- und Geschmackskorrigentien verwendet werden, b) Übelriechende ätherische Öle, die als Nervenmittel angewandt werden, c) Desinfektionsmittel für die Urogenitalorgane.

Wohlriechende ätherische Öle, die wesentlich als Geruchs- und Geschmackskorrigentien verwendet werden.

Um den Zweck zu erfüllen, Arzneimitteln einen angenehmen Geruch oder Geschmack zu verleihen, würden ein paar Drogen und Öle genügen, aber alle Pharmakopöen führen sie in überflüssiger Menge, einerseits um wechselndem Geschmack und verschiedener Neigung entgegenzukommen, anderseits weil man viele altehrwürdige Mittel nur ungern streicht. An die Geruchs- und Geschmackskorrigentien schließen sich eine Anzahl Drogen an, die als *Gewürze* bezeichnet werden, und die, da sie weit häufiger als Zusätze zu Nahrungsmitteln wie zu Medikamenten gebraucht werden, die Hausfrau eigentlich mehr interessieren als den Arzt. Doch finden sie zuweilen auch in der Medizin Verwendung als stimulierende Mittel bei Magen- und Darmatonie und als Antiseptika bei Magengärungen und Durchfällen. Da sie alle lokal reizen, ist ihr Gebrauch auf die Fälle beschränkt, wo keine starke Schleimhautirritation oder Entzündung vorhanden ist. Die Öle, die durch die Lungen ausgeschieden werden, werden auch als expektorierende und das Bronchialsekret desinfizierende Mittel angewandt.

Die Art ihrer Verordnung wird unten bei jedem einzelnen Präparat angegeben werden. Als besondere Anwendungsform kann man sich die *aromatischen Wässer, Aquae aromaticae,* merken; ferner die *Ölzucker, Elaeosacchara,* die man durch Mischen des Öles mit pulverisiertem Zucker erhält.

Oleum Rosae, das wohlriechendste und am häufigsten verfälschte von allen ätherischen Ölen, wird in der Türkei und jetzt auch in großem Maßstabe bei Leipzig aus verschiedenen Rosenvarietäten (R. damascena, centifolia) gewonnen. Der Hauptbestandteil ist das *Geraniol,* das sich auch in anderen ätherischen Ölen findet.

Cortex Citri Fructus, Zitronenschale von Citrus Limonum und *Cortex Aurantii Fructus*, Pomeranzenschale von C. vulgaris (Aurantiaceae) stammend, Bäumen, die wahrscheinlich ursprünglich in Ostindien heimisch sind, die aber jetzt in den Mittelmeerländern kultiviert werden. *Tinctura Aurantii* und *Sirupus Aurantii* werden oft als geschmackkorrigierende Zusätze gebraucht. *Elixir Aurantii compositum* enthält gleichzeitig bittere Mittel. Beliebtes Stomachikum, *innerl.* teelöffelweise.

Oleum Citri wird durch Auspressen frischer Zitronenschalen gewonnen. Den charakteristischen Geruch verdankt es hauptsächlich dem Citral. Ist in Form von *Elaeosaccharum Citri* ein zweckmäßiges Geschmackskorrigens für schlechtschmeckende Salze. Chemisch verwandt mit dem Zitronenöl und von ähnlichem Geruch ist das von einer indischen Grasart stammende *Oleum Citronellae* (1926 in die Ph. Germ. aufgenommen).

Amygdalae amarae, s. S. 64 *Sirupus Amygdalarum.*

Flores Lavandulae. Die hellblauen Blüten von Lavandula vera (Labiatae), Südeuropa, enthalten das in den Parfümerien viel benutzte Lavendelöl. Die Blüte ist Bestandteil von *Species aromaticae*, die zugleich mehrere der unten angeführten aromatischen Drogen enthalten; dienen, in Leinwandbeutel genäht „Kräutersäckchen", als Hausmittel bei Kontusionen und Schmerzen verschiedener Art. Es ist nicht ganz unmöglich, daß die verdunstenden Öle lokalanästhesierend wirken können, vgl. Nelkenöl.

Folia Menthae piperitae, Pfefferminze, von Mentha piperita, einem in vielen Formen in Europa und Asien kultivierten Kraut. Das ätherische Öl, **Oleum Menthae piperitae,** schmeckt zuerst leicht brennend, dann kühlend und enthält die bekannte Kampferart Menthol (s. S. 170); viel gebrauchtes Geschmackskorrigens in Form von *Aqua, Sirupus, Spiritus Menthae.* Meist als Volksmittel wird der früher hochgeschätzte Rosmarin, *Rosmarinus officinalis,* benutzt, dessen ätherisches Öl stark hautreizend wirkt; verwendet in *Unguentum Rosmarini compositum.*

Folia Melissae, Melissa officinalis, Südeuropa, haben einen milden, zitronenähnlichen Duft. *Spiritus Melissae compositus*, Karmelitergeist, *innerl.* 20—50 Tropfen allein oder in Mixturen, *äußerl.* zu Einreibungen.

Herba Origani, das blühende Kraut des einheimischen Origanum vulgare. Bestandteil der Species aromaticae (Pharm. Austr.) und Volksmittel.

Folia Salviae, Salbeiblätter, graugrüne, haarige und netzförmig geäderte Blätter von Salvia officinalis, Südeuropa. Der Salbei, der in früheren Jahrhunderten großes Ansehen genoß, wird jetzt hauptsächlich als Infus, als reinigendes und adstringierendes Mundwasser bei Entzündungen und Katarrhen in Mund und Rachen verwendet. Außer ätherischem Öl enthalten die Blätter etwas Gerbsäure.

Herba Thymi. Der gemeine Thymian, Thymus vulgaris, wächst in Südeuropa wild. Das ätherische Öl scheidet in der Kälte den andernorts beschriebenen Kampfer, Thymol (S. 239), aus. In neuester Zeit wird **Extractum Thymi saccharatum,** ein mit Zucker versetzter Fluidextrakt, gegen Keuchhusten und gegen akute Bronchitis und Laryngitis empfohlen. Der heftige trockne Husten soll sich durch Verflüssigung des Sekretes rasch „lösen". Dosis: $^1/_2$—1 Eßlöffel 4—6mal tägl. Ein ähnliches Präparat wird unter dem Namen *Pertussin* stark angepriesen.

Herba Serpylli, Quendel, das Kraut des einheimischen Thymus Serpyllum. Bestandteil von aromatischen Spezies und Volksmittel.

Die von Lavandula an aufgezählten Präparate gehören alle zur Familie der Labiaten. Die Umbelliferen liefern folgende Drogen:

Fructus Carvi, die Früchte des wildwachsenden Kümmels, Carum Carvi. Viel als Gewürz in Brot, Käse und Branntwein gebraucht.

Fructus Foeniculi von Foeniculum vulgare (Fenchel), heimisch in Südeuropa. *Ol. Foeniculi* hat einen milden aromatischen Geschmack. *Aqua Foeniculi,* zweckmäßiges Geschmackskorrigens in der Kinderpraxis.

Fructus Coriandri, Coriandrum sativum, Südeuropa, dem Fenchel ähnlich.

Zwei Arten der gleichfalls zu den Umbelliferen gehörenden Gattung Pimpinella finden Anwendung bei Katarrhen der Atmungswege. Ihnen schließt sich das Gummiharz Myrrha an.

Fructus Anisi, Anis, von Pimpinella Anisum, gehört zu den ältesten Gewürzen und Arzneimitteln. **Oleum Anisi** enthält 90% des bei gewöhnlicher Temperatur festen Aniskampfer oder *Anethol* $C_6H_4<^{OCH_3}_{C_3H_5}$, Bestandteil von *Tinct. opii benzoica* und *Liquor ammonii anisatus.* (Eine ähnliche Anwendung erfährt der in andern Ländern offizinelle „Sternanis", die Früchte von Illicum anisatum, einer chinesischen Magnoliacee, deren glänzende, rotbraune Samen, die in sternförmig angeordneten Fruchthüllen liegen, ein ätherisches Öl enthalten, dessen Hauptbestandteil ebenfalls Anethol ist.)

Radix Pimpinellae, Wurzel von Pimpinella Saxifraga und P. magna. Die fingerdicke Wurzel enthält außer ätherischem Öl das kristallinische, scharf schmeckende Pimpinellin. *Tinctura Pimpinellae,* Pimpinelltropfen, ist ein altes volkstümliches Mittel gegen Heiserkeit. *Innerl.* 20—40 Tropfen auf Zucker. *Äußerl.* 15,0 in 200,0 Wasser zum Gurgeln bei Angina.

Myrrha, *Myrrha* stammt von den in Ostafrika und Arabien wachsenden Bäumen Commiphora abyssinica und C. Schimperi (Burseraceae). Die Rinde enthält einen weißen Saft, eine Emulsion von Gummi, Harz und ätherischem Öl, der durch Spalten in der Rinde ausschwitzt und an der Luft zu gelben oder rotbraunen Klumpen und Körnern erstarrt. Früher oft bei Bronchialkatarrh (0,3—1,0) gegeben. *Tinctura Myrrhae* (z. B. 10,0 in 250,0 Wasser) wird als desinfizierendes und desodorierendes Mittel bei Mund- und Rachenaffektionen verwendet.

Die Familie der Myrtaceen liefert die bekannten *Gewürznelken,* die lange Zeit als Gewürz- und Arzneimittel angewandt wurden. Der Hauptbestandteil des ätherischen Öls ist ein Phenol, *Eugenol,* $C_6H_3 C_3H_5OCH_3OH$, das den starken Geruch und brennenden Geschmack bedingt und zugleich dem Nelkenöl seine lokalanästhesierende Wirkung verleiht. Zur selben Familie gehört *Eucalyptus Globulus,* ein in Australien heimischer Riesenbaum, der verwendet worden ist bei Bekämpfung der endemischen Malaria in einigen ungesunden sumpfigen Gegenden Südeuropas, z. B. in der Campagna bei Rom. Durch den außerordentlichen raschen Wuchs und großen Wasserverbrauch der Bäume wird der feuchte Boden, der die parasitentragenden Mücken beherbergt, ausgetrocknet. Der wichtigste Bestandteil des Eukalyptusöls ist das Cineol oder Eukalyptol, $C_{14}H_{18}O$, eine kampferähnlich

riechende Flüssigkeit, die sich in vielen Ölen findet. Die Lauraceen gehören gleichfalls zu den an ätherischen Ölen sehr reichen Pflanzenfamilien. Das wichtigste Produkt, das die Familie liefert, ist der gewöhnliche Kampfer. Außerdem sind das aromatische Fett der Lorbeerfrüchte und die Zimtrinde offizinell; *Lignum Sassafras* wurde früher für „blutreinigend" gehalten und mit denselben Indikationen wie jetzt noch das Guajakholz und die Sarsaparillenwurzel angewandt, kommt jetzt aber außer Gebrauch.

Caryophylli, Gewürznelken, sind die Blütenknospen von Eugenia caryophyllata, einem auf den Molukken heimischen, in vielen tropischen Ländern kultivierten Baum. Das ätherische Öl findet sich in großer Menge (18%) in den bei schwacher Lupenvergrößerung leicht sichtbaren Ölbehältern des Fruchtknotens. *Oleum Caryophyllorum* ist ein dickflüssiges, in älterem Zustand braunes Öl. Das reine *Eugenol* ist vorzuziehen. Wird rein oder mit Zusatz von gleichen Teilen Chloroform oder Karbolsäure auf Watte bei Zahnkaries verwendet.

Eucalyptolum. *Innerl.* bei Bronchitis 10—20 Tropfen auf einmal auf Zucker oder in Kapseln. Zur *Inhalation:* $^1/_2$ Teelöffel wird in eine Tasse kochend heißes Wasser gegossen und das verdampfende Öl eingeatmet.

Cortex Cinnamomi, Zimtrinde, vom Cinnamomum Ceylanicum, sowie *Oleum Cinnamomi* haben jetzt nur noch die Bedeutung von Geschmackskorrigentien.

Lignum Sassafras, das Wurzelholz von Sassafras officinalis (Lauraceae) Nordamerika. Bestandteil der *Species Lignorum*, Holztee (vgl. S. 149).

Die folgenden vier Drogen, die alle zur Familie der Zingiberaceen gehören, enthalten Öle von intensiv scharfem und brennendem Geschmack.

Fructus Cardamomi, Kardamomen, strohgelbe Kapseln von Elettaria Cardamomum, in Ostindien heimisch, ebenso wie Zingiber officinale, dessen grauer, fingerdicker, verzweigter Wurzelstock:

Rhizoma Zingiberis, der bekannte Ingwer, ein sehr geschätztes Gewürz ist. *Tinctura Zingiberis*, *innerl.* als Stomachikum 15—25 Tropfen, *äußerl.* zu Zahntropfen.

Rhizoma Galangae, Alpinia Galanga, China. Knieförmig gekrümmter und verzweigter, rotbrauner, geringelter Wurzelstock.

Rhizoma Zedoariae, Curcuma Zedoaria, Südasien, weißlich-graurötliche Querscheiben des Rhizoms. Die meisten dieser Zingiberaceen sind (zugleich mit Nelken und Zimt) repräsentiert in der

Tinctura aromatica, aromatische Tinktur. *Innerl.* als Geschmackskorrigens in Mixturen und als appetitanregendes Mittel bis zu $^1/_2$ Teelöffel in ein Weinglas voll Wasser, vor den Mahlzeiten.

Einen noch stärker brennenden Geschmack hat *Oleum Myristicae aethereum* von Myristica fragrans (Myristicaceae, Molukken, deren große gefurchte Samen unter dem Namen Muskatnüsse (*Semen Myristicae*) ein bekanntes Gewürz sind. Das Muskatöl besteht aus mehreren scharfen Terpenen und gehört zu den giftigsten ätherischen Ölen. Es hat narkotische Wirkungen, die man nicht selten in England und Amerika beobachtet hat, wo man den Muskatnüssen abortive Wirkung nachsagt. Das Öl wird sehr selten *innerl.* als Digestivum in

Dosen von etwa 2 Tropfen angewandt. Es ist neben mehreren andern ätherischen Ölen Bestandteil von *Mixtura oleoso-balsamica*, dem ehrwürdigen Hoffmannschen Lebensbalsam, von Laien viel zu schmerzstillenden Einreibungen bei Rheumatismus u. dgl. benutzt. Zu ähnlichen Zwecken dient ebenfalls das offizinelle *Ceratum Nucistae* oder Muskatbalsam, aus dem Fett, *Oleum Nucistae*, bereitet.

Eine Reihe aromatischer Blüten dient zur Herstellung von Infusen, („Tees"), die bei Erkältungen als Diaphoretika heiß genossen werden. Es ist zweifelhaft, ob die ätherischen Öle einen sonderlichen Anteil an der schweißtreibenden Wirkung haben. Diese ist dem heißen Wasser zuzuschreiben, aber die Öle sind insofern nützlich, als sie dem Wasser einen aromatischen Geschmack geben, ohne den dieses leicht Übelkeit erregen und von den Patienten ungern in genügender Menge aufgenommen würde.

Flores Sambuci, Holunderblüten, kleine gelbe Blüten des gemeinen Holunders, Sambucus nigra (Caprifoliaceae). 1 Kinderlöffel auf 1 Tasse heißes Wasser gibt den volkstümlichen Fliedertee: 3—4 Tassen werden heiß getrunken. Das Schwitzen wird durch warme Einpackung begünstigt. In gleichem Sinne werden Lindenblüten, *Flores Tiliae* von Tilia cordata und T. platyphyllos (Tiliaceae), gebraucht.

Flores Chamomillae, Kamillenblüten (Matricaria Chamomilla, Compositae, gewöhnliches Unkraut auf Äckern), enthalten ein blaues ätherisches Öl. „Kamillentee" ist ein allgemeines Hausmittel, *innerl.* als Diaphoretikum und Carminativum, besonders bei Meteorismus und Leibschmerzen bei kleinen Kindern, *äußerl.* zu Umschlägen oder in Kräutersäckchen. Neuerdings hat Arnold gefunden, daß verschiedene experimentelle Entzündungen sehr gut von Kamillenöl beeinflußt wurden. Der alte Volksglaube hat also Berechtigung.

Eine Menge anderer Drogen werden nur selten von Ärzten verordnet, sind aber noch als Volks- und Hausmittel beliebt und sind zum Teil in den Pharmakopöen beibehalten. Folgende mögen genannt sein:

Flores Arnicae, große, orangegelbe Blüten von Arnica montana (Compositae), eine Pflanze, die früher viel benutzt worden ist u. a. als Exzitans bei Fieberkrankheiten und resorptionsbeförderndes Mittel bei Blutextravasaten (Apoplexie). *Äußerl.* (*Tinctura Arnicae*) von Laien als Universalmittel gebraucht; enthält in geringer Menge ein goldgelbes, hautreizendes, ätherisches Öl und den Bitterstoff Arnicin.

Rhizoma Calami, „Kalmuswurzel", Wurzelstock von Acorus Calamus (Araceae). Den erfrischenden, aromatisch scharfen Geschmack verdankt sie einem ätherischen Öl und einem Bitterstoff. Wird in der Volksmedizin als „stärkendes" (appetitanregendes) Mittel für schwächliche, skrofulöse und rachitische Kinder angewandt; *äußerl.* zu hautreizenden Bädern. *Extractum Calami*, *innerl.* 0,1—0,3. *Oleum Calami*, ätherisches Kalmusöl, *innerl.* 1—4 Tropfen mehrmals tägl. als Digestivum, *äußerl.* mit Spiritus verdünnt zu Einreibungen. *Tinctura Calami*, *innerl.* 20—50 Tropfen dreimal tägl.

Crocus, Safran, die rotbraunen Narben von Crocus sativus, einer in den Mittelmeerländern wildwachsenden und kultivierten Iridacee. Enthält einen

gelben Farbstoff und ein Glykosid, aus dem durch Spaltung ein wohlriechendes ätherisches Öl entsteht. Safran ist jetzt nur noch ein überflüssiger Bestandteil einiger Präparate.

Radix Angelicae von der Hochgebirgspflanze Archangelica officinalis, Umbelliferae. Die große Wurzel enthält Harz und ein in der Likörfabrikation geschätztes ätherisches Öl. *Spiritus Angelicae compositus, innerl.* 10—20 Tropfen mehrmals tägl.

Radix Levistici, Levisticum officinale, Umbelliferae, Liebstöckelwurzel, ist noch Bestandteil der *Species diureticae, innerl.* vgl. S. 270 (Ononis).

Rhizoma Iridis, das Rhizom mehrerer mittel- und südeuropäischer Irisarten Iridaceae). Riecht veilchenartig; wird als Streumittel für Pillen und in zugeschnittenem Zustand als Kaumittel bei zahnenden Kindern benutzt.

Ätherische Öle, die als Nervenmittel angewandt werden.

Mehrere übelriechende Mittel, von denen das Gummiharz *Asa foetida* und *Radix Valerianae* die wichtigsten sind, erfreuen sich seit alters her des Rufes als Beruhigungsmittel bei nervösen Exzitationszuständen, besonders hysterischer Art. Über den Wert dieser Mittel herrscht Uneinigkeit; einzelne sehen die Wirkung nicht für resorptiv an, sondern für eine Folge des ungewöhnlichen und unangenehmen Geruches — vgl. die ähnliche Verwendung übelriechender tierischer Substanzen, z. B. Castoreum — und führen als Beispiel für den Einfluß eigentümlicher Geruchseindrücke auf das Nervensystem das Verhalten der Katzen gegen Valeriana an.

In **Asa foetida** kommen außer Gummi und Harz eine Anzahl Schwefelverbindungen vor, darunter ein Sulfid $C_{11}H_{20}S_2$, das den widerlichen Geruch verursacht. Von den Wirkungen heißt es teils, daß Asa foetida außer unangenehmen Symptomen von seiten des Verdauungskanals, Schwere und Schmerzen im Kopf, sowie eine Steigerung des Geschlechtstriebes hervorrufe, teils daß auch sehr große Dosen ohne deutliche Wirkung seien. So nahm Trousseau $^1/_2$ Unze (etwa 16 g) ohne anderes Resultat, als daß alle Exkrete den Gestank der Droge annahmen, so daß er zwei Tage lang in einer abschreckenden Atmosphäre lebte. Ab und zu wurde sie als krampfstillendes Mittel bei Hysterie angewandt. Asa foetida ist ein schwaches Abführmittel, und wie anderen, ätherische Öle enthaltenden Drogen werden ihr digestive Wirkungen beigelegt, aber sie wird wenig gebraucht, da der Geruch und das stinkende Aufstoßen, das sie zur Folge hat, Übelkeit erregen. Geschmack und Liebhaberei sind jedoch sehr verschieden; in England wurde Valeriana früher als Taschentuchparfüm verwendet, und Asa foetida ist in Persien ein beliebtes, täglich gebrauchtes Gewürz, das der Darmträgheit, die der in diesem Lande sehr verbreitete Genuß von einigen Zentigramm Opium verursacht, entgegenwirken soll.

Auch **Valeriana** ist ein altes Antihysterikum und wurde viele Jahrhunderte lang auch oft bei Epilepsie angewandt, bis es wie andere ältere Antiepileptika von den Brommitteln in den Schatten gestellt wurde. Bei allgemeiner Nervosität soll Valeriana einen beruhigenden Einfluß ausüben und wird häufig zusammen mit Bromkalium gegeben, ohne daß es bei den vagen, der Suggestion so zugänglichen Symptomen, um die es sich oft handelt, möglich ist, ein sicheres Urteil über die Wirkungen zu gewinnen. In mehreren experimentellen Arbeiten, die zum Teil den letzten Jahren angehören, hat man diese Wirkungen einer eingehenden Analyse unterzogen und bei Tierversuchen gefunden, daß das ätherische Öl, das in einer Menge von $^1/_2$—1 % vorkommt und im wesentlichen wohl als der Träger der Wirkungen der Pflanze betrachtet werden darf, in kleinen Dosen Exzitation und Steigerung des Blutdrucks hervorruft, in großen Dosen dagegen das Zentralnervensystem lähmt, den Blutdruck erniedrigt und die Reflexerregbarkeit herabsetzt. — Das ätherische Valerianaöl enthält Borneol, das zum Unterschied vom gewöhnlichen Kampfer hauptsächlich lähmend und die Reflexerregbarkeit herabsetzend wirkt, ferner Ester dieser Kampferart mit Ameisensäure, Essigsäure und Valeriansäure. Entsprechende synthetisch dargestellte Verbindungen und ebenso die Amide der Valeriansäure, speziell das Valeriansäurediäthylamid, zeigen nach Kionka Wirkungen, die mit denen des Rhizoms übereinstimmen, und werden jetzt als Ersatzmittel für die veränderliche Droge empfohlen (s. unter Präparate).

Präparate und Dosen.

Asa foetida, Teufelsdreck. Der eingetrocknete Saft mehrerer Ferulaarten, großer, in Afghanistan und Persien wachsender Doldenpflanzen; unregelmäßige rotbraun-violette Klumpen. *Innerl.* 0,2—1,0 mehrmals tägl. in Pillen, wo diese abgelehnt werden 2,0—5,0 per Klysma.

Tinctura Asae foetidae; innerl. 20—50 Tropfen auf einmal.

Radix Valerianae Baldrian; von zahlreichen dünnen Wurzeln dicht umgebener Wurzelstock von Valeriana officinalis (Valerianaceae). *Innerl.* als 10proz. Infus, ein Eßlöffel mehrmals tägl.

Tinctura Valerianae und *Tinctura Valerianae aetherea; innerl.* 20—50 Tropfen auf einmal.

Ersatzpräparate des Baldrians: Bornyvalum, Valeriansäurebornylester, *Valylum,* Isovaleriansäurediäthylamid, *Validolum,* Mischung von Menthol und Valeriansäuremethylester. Alle diese sind farblose, scharf schmeckende Flüssigkeiten, die bei allerhand nervösen Symptomen in Dosen von etwa 0,25 mehrmals täglich gegeben werden, am besten in den im Handel gangbaren Gelatinekapseln. Validol wird bei Seekrankheit empfohlen 10—15 Tropfen pro dosi. Verwandte Präparate sind *Gynovalum,* Isovaleriansäureisoborneolester, *Valisanum* und *Adamonum,* die beiden letzten bromhaltig, die auf gleiche Weise gebraucht werden.

Ätherische Öle als Desinfektionsmittel für die Urogenitalorgane.

Verschiedene Drogen, von denen die wichtigsten **Balsamum Copaivae, Fructus Cubebae** und **Oleum Santali** sind, enthalten ätherische Öle, die reich an flüchtigen und leicht resorbierbaren Terpenen und Terpenalkoholen sind. Letztere werden teilweise durch die Lungen, hauptsächlich aber durch die Nieren mit Glykuronsäure gepaart ausgeschieden, und erscheinen im Urin als die leichtlöslichen Salze dieser Säuren. Die Terpenverbindungen machen den Urin antiseptisch, so daß er längere Zeit stehen kann, ohne übelriechend zu werden. Copaivabalsam und Kubeben enthalten außerdem Harzsäuren, über deren Anteil an der Wirkung Uneinigkeit herrscht; sie sind stärker lokalreizend und werden von manchen für ebenso wichtig wie die Terpene angesehen. Auch die Harzsäuren werden, wenn auch hauptsächlich in den Nieren, doch zum Teil in den Bronchien ausgeschieden, wo sie, wie man annimmt, sekretionsbeschränkend und antiseptisch wirken. Setzt man dem Urin Salpetersäure zu, so werden sie in Form eines weißen Ringes, der Albuminurie vortäuschen kann, ausgefällt; man vermeidet diagnostische Irrtümer, wenn man Alkohol zusetzt, der das Harz löst, das Eiweiß dagegen nicht.

In großen Dosen verursachen Copaiva usw. starke Reizung der Harnwege, Nierenschmerzen, Albuminurie, schmerzhafte Blasentenesmen und krampfhafte Harnverhaltung; ist die Schleimhaut von vornherein entzündet, so melden sich solche Symptome um so eher. Andere Nebenwirkungen, die eine Folge der reizenden Eigenschaften sind, sind unangenehme Symptome von seiten des Magens und Darmes, wie kardialgische Schmerzen, schlechtschmeckendes Aufstoßen, Diarrhöe; Ol. Santali hat den Vorzug, die Verdauung am wenigsten zu beeinträchtigen. Auch Hautausschläge von verschiedenem Aussehen kommen vor (Roseola, Urticaria, Pemphigus); sie werden auf die Ausscheidung irritierender Bestandteile durch die Haut bezogen.

Therapeutische Anwendung. Balsamum Copaivae und verwandte Mittel werden bei bakteriellen Entzündungen in den Harnwegen, hauptsächlich bei der *gonorrhoischen Urethritis* und *Cystitis* angewandt. Sie werden bei Gonorrhöe erst verordnet, wenn die heftigsten Entzündungserscheinungen vorüber sind und die Krankheit in das subakute oder chronische Stadium übergegangen ist. Versuche, gleich mit „Balsamicis“ zu beginnen, erhöhen oft die Reizsymptome. Die Bedeutung dieser Mittel liegt darin, daß die ganze Schleimhaut unablässig in einem schwach antiseptischen Urin gebadet wird; die direkt von außen eingeführten (injizierten) Antiseptika sind allerdings in der Regel stärker, werden aber rasch wieder weggespült. Die frühere

Behandlung von *Bronchitis mit reichlicher Sekretion* mit Balsamicis ist jetzt beinahe aufgegeben, wahrscheinlich mit Unrecht. Pohl hat jüngst bei experimenteller Pleuritis bei Kaninchen gefunden, daß die Entzündung viel schwächer wurde bei den Tieren, die Sandelöl bekamen, als bei den unbehandelten Kontrolltieren.

Außer Piper Cubeba sind noch andere Arten derselben Gattung als Antigonorrhoika verwendet worden, so P. angustifolium, dessen Blätter, *Fol. Matico,* hauptsächlich in Frankreich gebraucht werden, und P. methysticum, dessen Wurzel, *Rad. Kawa* oder *Kawa-Kawa,* u. a. zwei Harzarten enthält, die lokalanästhesierende Eigenschaften haben, und deren schmerzstillende Wirkung bei Urethritis gerühmt wird. Der gewöhnliche Haushaltungspfeffer oder *schwarze Pfeffer* enthält außer ätherischem Öl und einer flüssigen, scharfschmeckenden Substanz das Alkaloid *Piperin,* das beim Menschen schwach temperaturherabsetzend wirkt.

Mehrere andere ätherische Öle und Drogen wirken schwach reizend auf das Nierenepithel, rufen dadurch vermehrte Diurese hervor und werden zuweilen in dieser Absicht gebraucht. Repräsentanten solcher Mittel, deren Bedeutung nach Entdeckung der harntreibenden Purinderivate (Coffeïn, Theobromin usw.) sehr beschränkt worden ist, sind das gewöhnliche *Terpentinöl,* das indessen meist zu andern Zwecken benutzt wird und unter den hautreizenden Substanzen besprochen werden soll, *Fructus Juniperi,* in denen die Wirkung der Terpene von organischen Alkalisalzen unterstützt wird, und endlich *Fructus Petroselini,* die Früchte der gemeinen Küchenpetersilie.

Präparate und Dosen.

Balsamum Copaivae, Copaivabalsam. Ein schlechtschmeckender, gelber oder gelbbrauner, klarer, etwas dickflüssiger Balsam, der aus den Stämmen mehrerer süd- und mittelamerikanischer Copaiferaarten (Papilionaceae), wo er sich in großen anastomosierenden Gängen im Holz findet, gewonnen wird. *Innerl.* 0,5—2,0 3—4mal tägl., 6,0—8,0 pro die in Gelatinekapseln, Pillen, Emulsionen oder Tropfen (10—40 auf einmal).

Cubebae, Kubeben; graubraune, runzlige, unreife Steinfrüchte von Piper Cubeba (Piperaceae), einem kletternden Busch, der auf Java, Sumatra und Borneo heimisch ist. *Innerl.* 2,0—5,0—10,0 2—3mal tägl. in Pillen oder Pulvern.

Oleum Santali, Sandelöl; gelbes, etwas dickflüssiges, in starker Verdünnung rosenähnlich duftendes Öl, wird durch Destillation des Holzes von Santalum album (Santalaceae), Ostindien gewonnen. Besteht aus zwei Terpenalkoholen, die den gemeinsamen Namen Santalol tragen. *Innerl.* 0,3—0,5 in Gelatinekapseln, tägl. 6—12, oder in Tropfen, 15—20 Tropfen auf Zucker, 3—4mal tägl. nach den Mahlzeiten.

Salosantalum, 33proz. Salollösung in Ol. Santali mit Zusatz von Ol. Menth. pip.; gleiche Dosen wie das vorhergehende. *Santylum,* Salicylsäureester, und

Thyresolum, Methyläther des Santalols, sind beide ölige Flüssigkeiten. *Innerl.* 1,5 oder 20—30 Tropfen dreimal tägl. *Gonosanum,* 20proz. Lösung von Kawaharz in Ol. Santali. *Innerl.* in Gelatinekapseln zu 0,3, davon 8 tägl.

Folia Matico, dicke mit starkem, netzförmigem Adergeflecht versehene Blätter von Piper angustifolium, Südamerika. Enthalten außer ätherischem Öl Gerbsäure. *Innerl.* 0,5—2,0 als Pulver 3—4mal tägl. oder als 10proz. Infus, 1 Eßlöffel auf einmal.

Fructus Juniperi, Wacholderbeeren. In frischem Zustand blaubereifte, nach dem Trocknen braunschwarze Beerenzapfen des Wacholderstrauches, Juniperus communis, Coniferae. Enthalten neben dem ätherischen Öl, *Oleum Juniperi,* bis zu 40% Traubenzucker. Durch Gärung und Destillation von Wacholderbeeren gewinnt man Genever. *Succus Juniperi inspissatus,* Roob Juniperi, Wacholdermus; *innerl.* 1—2 Teelöffel für sich oder als Zusatz zu diuretischen Mixturen. *Spiritus Juniperi,* Wacholdergeist, *innerl.* 1,0—3,0 mehrmal tägl., für sich oder in harntreibenden Mixturen.

Fructus Petroselini, Petersiliensamen. Die kleinen Früchte von Petroselinum sativum, Umbelliferae, überall kultivierte Küchenpflanze. Als Infus zu diuretischen Zwecken gebraucht (Hausmittel).

Herba Equiseti, von Equisetum arvense (Equisetaceae), Acker-Schachtelhalm, „Zinngras", lästiges Unkraut. In der Laienmedizin als kräftiges Diuretikum angesehen. Wirksame Bestandteile unbekannt. *Innerl.* 10proz. und stärkeres Dekokt, eßlöffelweise oder mehr.

5. Bittere Mittel.

Unter der Bezeichnung *Amara* versteht man in der Medizin verschiedene Pflanzenstoffe, die keine andere ausgesprochene Eigenschaft haben, als daß sie bitter schmecken, und die in den üblichen kleinen Dosen keine resorptive Wirkung ausüben.

Wirkungen. Die Anwendung von bitteren Pflanzenstoffen als appetitanregende und verdauungsbefördernde Mittel ist sehr alt und über die ganze Erde verbreitet, aber die Kenntnis ihrer Wirkungsweise war unvollständig, und viele Versuche, sie zu erforschen, führten zu widersprechenden Resultaten. Erst in der letzten Zeit haben Tierversuche der uralten Anwendung zu einer experimentellen Deutung verholfen, jedoch in anderer Richtung als erwartet.

Die Sekretion des Magens. Alle bitterschmeckenden Substanzen rufen vermehrte Speichelabsonderung hervor, und die ursprüngliche Auffassung war, daß sie, im Magen angekommen, auf dessen Drüsen in analoger Weise einwirken würden. Nach Moorheads Versuchen an Hunden (1915) scheint dies indessen nicht der Fall zu sein. Um die Bedingungen nachzuahmen, mit denen man es in der Praxis zu tun hat, wurden die Tiere zunächst (durch wiederholte Blutentziehungen) in einen kachektischen Zustand gebracht, der u. a. allgemeine Schwäche, stark verminderte Freßlust und mangelhafte Magenfunk-

tion zur Folge hatte. In diesem Zustand wirkten Bittermittel so, daß sowohl die Quantität des Magensaftes und sein Gehalt an freier Salzsäure, wie die Totalazidität bedeutend stieg. Um dieses Resultat zu erreichen, war es indes hinreichend, daß das bittere Mittel auf die Mundschleimhaut einwirkte. Wurde diese umgangen, indem man den Bitterstoff mit dem Magenschlauch direkt in den Magen einführte, so blieb die Wirkung aus. Es scheint also der bittere Geschmack zu sein, der das Entscheidende ist und auf irgendeiner Reflexbahn die Magendrüsen in Tätigkeit setzt. — Bei gesunden Tieren sah man — in Übereinstimmung mit Pawlows Versuchen — gleichgültig wie der Bitterstoff beigebracht wurde, keine Wirkung auf die Menge und Beschaffenheit des Magensaftes. Die normale, optimal verlaufende Funktion konnte also nicht verbessert werden, eine Erfahrung, die sich oft wiederholt (Digitalis oder Kampfer wirken nicht auf die Zirkulation des gesunden Menschen, Antipyretika nicht auf die normale Temperatur).

Die Untersuchung des **motorischen Verhaltens des Magens** hat wechselnde Resultate ergeben. Nach Heubner scheinen bei Hunden große Dosen den Übergang des Mageninhaltes in den Dünndarm zu verzögern, kleine Dosen, die den in der Therapie verwendeten entsprechen, ihn zu beschleunigen.

Jodlbaur fand Sekretion wie Resorption im **Dünndarm** deutlich gesteigert.

Blutkörperchenzählungen sind bei normalen wie bei anämischen Personen vor und nach dem Gebrauch kleiner Dosen verschiedener Bitterstoffe vorgenommen worden und haben übereinstimmend eine Vermehrung der weißen und roten Blutkörperchen ergeben. Auch bei Tieren fand Pohl, daß die Menge der weißen Blutkörperchen stark zunahm. Vielleicht handelt es sich dabei um eine vermehrte Auswanderung von Leukocyten aus dem lymphoiden Gewebe des Darmes, die auf einen zellulären Nahrungstransport deutet.

In kleinen Dosen haben wie gesagt die Bitterstoffe keine merkliche resorptive Wirkung. Über die Allgemeinwirkung großer Dosen läßt sich etwas Generelles nicht aussagen, da es sich bei diesen Substanzen um ganz verschieden geartete Körper handelt, die nur den bitteren Geschmack gemeinsam haben, von denen aber jeder, wenn er resorbiert wird, auf seine eigene Weise wirkt.

Therapeutische Anwendung. Das Experiment wie die klinische Erfahrung weisen den Bitterstoffen als das wichtigste Wirkungsfeld die *dyspeptischen Leiden* zu, bei denen die sekretorische und motorische Tätigkeit des Magens herabgesetzt ist — mit den vielen daraus folgenden krankhaften Symptomen: geringer Appetit, Oppression und

Aufstoßen nach dem Essen, unregelmäßige Abführung, hypochondrische Gemütsstimmung usw. Da *Anämie und Rekonvaleszenz nach schwächenden Krankheiten* oft die Ursachen für ungenügende Magenfunktion sind, werden die Amara gewöhnlich bei solchen Zuständen angewandt; indem sie die Verdauung verbessern, können sie indirekt zur Heilung der Anämie usw. beitragen und werden in dieser Absicht oft mit Eisenmitteln kombiniert. Obgleich die bitteren Stoffe im Gegensatz zu den ätherischen Ölen nicht lokalreizend sind (d. h. keine Hyperämie und Entzündung hervorrufen), scheinen sie doch bei akuten Schleimhautentzündungen eher Schaden als Nutzen zu stiften und sind daher zu vermeiden. Die Erfahrung hat gezeigt, daß bittere Mittel am besten etwa $^1/_2$ Stunde vor dem Essen zu geben sind.

Die bitteren Arzneimittel werden zweckmäßig in drei Gruppen eingeteilt, nämlich reine Bittermittel (*Amara pura*), deren wirksamer Bestandteil nur Bitterstoff ist, schleimige Bittermittel (*Amara mucilaginosa*), die zugleich Schleim oder Stärke enthalten, und aromatische Bittermittel (*Amara aromatica*), die neben dem Bitterstoff ätherisches Öl enthalten.

Die wichtigsten Mitglieder der ersten Gruppe sind **Radix Gentianae** und **Lignum Quassiae.** Die erstgenannte ist das meistbenutzte von allen Amaris; sie enthält neben bedeutenden Zuckermengen den glykosidartigen Bitterstoff *Gentiopikrin.* Genauere Untersuchungen über die Wirkung (abgesehen von der Magenwirkung) fehlen. Vom Quassiin weiß man, daß es auf Insekten narkotisch wirkt (Fliegenpapier). Nach sehr großen Dosen Quassia hat man beim Menschen Schwindel, Kopfschmerz und Benommenheit beobachtet.

Von Mitteln, die gleichzeitig Bitterstoff und Schleim enthalten, ist **Radix Colombo** das einzige, was jetzt noch einige Bedeutung hat. Es enthält Pflanzenschleim, viel Stärke und nicht weniger als drei Bitterstoffe. Durch diese Bestandteile wirkt die Wurzel gleichzeitig als Amarum und als Mucilaginosum und in letzterer Eigenschaft verstopfend bei Diarrhöen. Es wird bei *chronischem mit Durchfällen verbundenem Darmkatarrh* angewandt und oft bei Darmtuberkulose verordnet.

Das verbreitetste aromatische Bittermittel ist der **Hopfen,** der dem Bier seinen erfrischenden bitteren Geschmack verleiht. Das Aroma des Hopfens rührt von einem in den Drüsen der Deckblätter in geringer Menge vorkommenden ätherischen Öle her, sein bitterer Geschmack von kristallinischen Bitterstoffen. Man hat dem Hopfen beruhigende Wirkungen, speziell auf die Genitalsphäre des Mannes, zugeschrieben, und häufige Pollutionen, schmerzhafte Erektionen u. dgl. mit Hopfenpräparaten behandelt, aber mit zweifelhaftem

Nutzen. Versuche mit kolossalen Dosen bei gesunden Menschen zeigten keine Wirkung. Die schläfrig machenden Eigenschaften des Bieres sind seinem Alkoholgehalt zuzuschreiben.

Herba Absinthii, Wermut, enthält ein grünes ätherisches Öl und den Bitterstoff *Absinthin* und hat hauptsächlich Interesse als Bestandteil des bekannten Absinthlikörs (dessen Herstellung jetzt in Frankreich, in der Schweiz und in Belgien verboten ist). Das ätherische Öl bewirkt in kleinen Mengen bei Tieren leichtere Muskelzuckungen, in größeren Dosen Krämpfe von epileptischem Charakter und wird für die epileptischen Anfälle verantwortlich gemacht, die bei habituellen Absinthtrinkern den chronischen Alkoholismus komplizieren. In der Medizin wurde Wermut früher öfters benutzt als Emmenagogum, als Fiebermittel und als Anthelminthikum (von letztgenannter Verwendung der Name Wermut, vermis). Wird jetzt nur selten gebraucht.

Cortex Cascarillae enthält eine große Menge Harz (15%), ätherisches Öl, den kristallinischen Bitterstoff *Cascarillin* und *Gerbsäure*. Sie wirkt daher etwas adstringierend und wird gegen *Diarrhöe*, oft zusammen mit Opium, verordnet. Wie mehrere verwandte Drogen gehört auch die Cascarillrinde zu den verlassenen Fiebermitteln.

Eine andere Droge, die am besten ihren Platz unter den Amaris erhält, obwohl sie keinen eigentlichen Bitterstoff enthält, ist **Cortex Coto.** Der wirksame Bestandteil ist das kristallinische, scharfschmeckende *Cotoïn*, ein Monomethyläther des Benzophloroglucins, $C_6H_5COC_6H_2(OH_2)OCH_3$, der in kleinen Dosen den Tonus des Darmes verringert und die Pendelbewegungen schwächt, in großen Dosen völlige Erschlaffung der Darmmuskulatur hervorbringt (Impens). In Südamerika ist Cotorinde ein sehr altes und angesehenes Antidiarrhoikum. Die in Europa seit ihrer vor etwa 40 Jahren erfolgten Einführung gesammelten Erfahrungen verlangen, daß man ihr Beachtung schenkt als einem eigenartigen Mittel, das bisweilen *chronische Diarrhöen*, die jeder andern Behandlung getrotzt haben, zum Stillstand bringt.

Das neueste mit den Bittermitteln therapeutisch verwandte Mittel ist ein synthetisch hergestelltes Chinolinderivat, Phenyldihydroxychinolin, das unter dem Namen **Orexin** von Penzoldt in die Therapie eingeführt worden ist. Es besitzt nach diesem Autor die Wirkung, beim gesunden Menschen, sowie in vielen Fällen von krankhafter Anorexie Hungergefühl hervorzurufen. Bei Kaninchen hat es in Dosen von wenigen Zentigramm keine erkennbare Wirkung, in größeren Dosen erzeugt es Dyspnöe und Krämpfe, auf die Lähmung folgt. Gesunde Menschen können 0,75 g ohne Beschwerden nehmen, während nach 1 g Übelbefinden, Hitzegefühl und Schwindel bemerkbar werden. Orexin wird als nützlich bei *Anorexien ohne anatomische Veränderungen*, z. B. bei Anämie und verschiedenen andern Schwächezuständen, bezeichnet. Die Wirkung beruht wahrscheinlich auf einer Reizung der Magenschleimhaut. Bei Nephritis sind Orexinpräparate kontraindiziert, ebenso bei Ulcus ventriculi und Fieber. Bei *Erbrechen in der Schwangerschaft* verdient es entschieden versucht zu werden, da es bisweilen das Erbrechen rasch zum Aufhören bringt.

Präparate und Dosen.

a) Amara pura.

Radix Gentianae, Gentianawurzel. Lange, fingerdicke, auf dem Querschnitt rötlichgelbe Wurzel von mehreren mitteleuropäischen Gentianaarten (Gentianaceae). *Innerl.* selten verordnet als 4proz. Infus, eßlöffelweise (schmeckt sehr schlecht).

Extractum Gentianae, *innerl.* 0,1—0,5 pro dosi, häufig zusammen mit Eisensalzen in Pillen.

Tinctura Gentianae und *Tinctura amara, innerl.* $^1/_2$—1 Teelöffel auf einmal in einem Weinglas voll Wasser $^1/_2$—1 Stunde vor dem Essen.

Folia Trifolii fibrini, Bitterklee. Dreizählige Blätter von Menyanthes trifoliata (Gentianaceae), einheimische Sumpfpflanze; enthält das kristallinische Glykosid Meliatin (Bridel). *Innerl.* in Species oder 10proz. Infus, 2stündl. 1 Eßlöffel. *Extractum Trifolii fibrini, innerl.* 0,5—1,0 mehrmals täglich in Pillen.

Herba Centaurii, Tausendgüldenkraut, von Erythraea Centaurium, einheim. Gentianacee. *Innerl.* 1,0—2,0 in Pulver oder 10proz. Infus, eßlöffelweise, selten gebraucht. Bestandteil der Tinctura amara.

Lignum Quassiae, zylindrische Stücke von Ästen und Stämmen von Quassia amara und Picrasma excelsa (Simarubaceae, tropisches Amerika); die gelblichweiße Holzsubstanz schmeckt äußerst bitter. *Innerl.* als kalter Infus, 5,0 : 200,0, eßlöffelweise.

Herba Cardui benedicti. „Cardobenediktenkraut". Blühende Zweige der südeuropäischen Distel Cnicus (Carduus) benedictus (Compositae). *Extractum Cardui benedict.* wird wie Extract. Gentianae angewandt.

Radix Taraxaci cum herba, Löwenzahn. Auf dem Querschnitt mit konzentrischen Ringen versehene, im Frühjahr milchsaftreiche Wurzel von Taraxacum officinale (Compositae), eine der verbreitetsten Pflanzen der Erde. Enthält den kristallinischen Bitterstoff Taraxacin. *Extractum Taraxaci* wird wie Gentianaextrakt angewandt. Ähnliche Bestandteile finden sich in *Cichorium Intybus,* gleichfalls ein Korbblütler, dessen Wurzel das bekannte Kaffeesurrogat liefert.

In jungem Zustand (herba recens cum radice) wird Löwenzahn, gleich mehreren andern Pflanzen, die bittere und scharfe Stoffe enthalten, zu sogenannten Frühjahrskuren benutzt. Der Saft der frischen Pflanze wird ausgepreßt und mit Wasser vermischt am frühen Morgen bei nüchternem Magen getrunken; daran schließt sich ein Spaziergang. Bei Dyspepsie und chronischer Obstipation (Plethora abdominalis) ganz zweckmäßige Kuren, deren Wirkung teils durch die bitteren und aromatischen Kräuter bedingt ist, teils dadurch, daß sie den Patienten veranlassen, früh aufzustehen und sich Bewegung zu machen.

b) Amara mucilaginosa.

Radix Colombo, Colombowurzel. Runde oder elliptische Querscheiben der Wurzel von Jateorrhiza palmata, einer in den Küstengegenden des südöstlichen Afrika wachsenden Menispermacee. *Innerl.* als 5—10proz. Dekokt, 1 Eßlöffel viermal tägl.

c) Amara aromatica.

Herba Absinthii, Wermut. Die blühenden, weißfilzigen Stengelspitzen von Artemisia Absinthium (Compositae), in ganz Europa wildwachsend. *Tinctura Absinthii,* Digestivum und Carminativum, *innerl.* 30—40 Tropfen mehrmals tägl. *Extractum Absinthii,* 0,5—1,0 pro dosi in Pillen oder Mixturen.

Cortex Cascarillae. Kleine, außen weißgraue Rindenstücke von Croton Eluteria (Euphorbiaceae), heimisch auf den westindischen Inseln. *Tinctura Cascarillae, innerl.* 30—40 Tropfen pro dosi. Oft bei Diarrhöe zusammen mit verstopfenden Mitteln, z. B. Tinct. Opii.

Cortex Angosturae, von Galipea officinalis (Rutaceae), Venezuela. Enthält Bitterstoff und ätherisches Öl und wird zur Herstellung eines sehr bekannten „Magenbittern" verwendet.

Fructus Aurantii immaturi, unreife Pomeranzen. Erbsen- bis nußgroße, schwarzbraune, unreife Früchte von Citrus Aurantium, var. amara (Aurantiaceae), einem in den Mittelmeerländern kultivierten Baum; enthalten den Bitterstoff Hesperidin und sind Bestandteil der Tinctura amara.

Cortex Condurango, Condurangorinde. Röhren- oder rinnenförmige, graubraune Rindenstücke von Gonolobus Condurango (Asclepiadaceae), einem im tropischen Südamerika in den Anden wachsenden Kletterbusch. *Innerl.* als 10proz. Mazerationsdekokt, 1 Eßlöffel 3—4mal tägl. *Extractum Condurango fluidum, innerl.* 1,0—2,0 3—4mal tägl. *Vinum Condurango, innerl.* 1 Teelöffel 3—4mal tägl. Condurangorinde wurde vor einigen Jahrzehnten oft bei Magenkrebs verordnet, entbehrt aber jeder spezifischen Wirkung.

Cortex Coto, Cotorinde; schwere, fast flache, rotbraune, aus Bolivia kommende Rindenstücke, deren Geruch an Kampfer erinnert. Die Stammpflanze ist noch unbekannt. *Innerl.* wird entweder die pulverisierte Rinde gegeben: 0,5—1,0 für Erwachsene, 0,1—0,25 für Kinder 4—6mal tägl. oder *Tinctura Coto, innerl.* 15—30 Tropfen viermal tägl. oder öfter für Erwachsene, 5—10 Tropfen 3—4mal tägl. für Kinder.

Orexinum tannicum, Orexintannat; gelbliches, in Wasser unlösliches Pulver ohne Geschmack. *Innerl.* 0,3—0,5 in Oblaten, vormittags. Diese Dosis kann zweimal tägl. gegeben werden, „wenn man sich von ihrer Unschädlichkeit überzeugt hat". Erhält man nach 4—5 Tagen keine Wirkung, so wartet man einige Tage, worauf das Mittel von neuem versucht werden kann. Gegen Seekrankheit 0,5 drei Stunden vor Beginn der Reise kurze Zeit vor einer reichlichen Mahlzeit. Bei Vomitus gravidarum 0,3 dreimal tägl.

6. Hautreizende Mittel.

Allgemeine Bemerkungen.

Mittel, die Reizung und Entzündung der Haut hervorrufen, wendet man in der Absicht an, mit Hilfe der Hautreizung auf Krankheiten in tiefer liegenden Organen, oder seltener auf Erkrankungen der Haut selbst, einzuwirken. Sie besitzen sowohl lokale wie Fernwirkungen.

Die **lokale Wirkung** kann sehr verschieden sein und alle Stadien von leichter Hyperämie bis zu tiefer eitriger Entzündung durchlaufen. Wie weit der Prozeß gehen soll, ist von verschiedenen Umständen abhängig, nämlich von den chemischen Eigenschaften des Mittels, von der Konzentration, in der es angewandt wird, von der Zeit, die man es wirken läßt, und von der größeren oder geringeren Empfindlichkeit der Haut. Wie schnell die Wirkung eintritt, richtet sich hauptsächlich

nach der Flüchtigkeit des Mittels; dringen seine Dämpfe leicht in die Haut ein, so können die Symptome beinahe augenblicklich auftreten. Doch wirken manche Substanzen, auch wenn sie flüchtig sind, erst nach einer längeren Inkubationszeit.

Die reguläre Entwicklung ist folgende: Zunächst tritt starke Rötung der Haut auf, und es kommt zu einer Empfindung von Wärme, Stechen und Jucken; seltener werden gleich heftig brennende Schmerzen empfunden. Die Heftigkeit derselben ist meist der Geschwindigkeit der Wirkung proportional; die sehr rasch wirkenden, flüchtigen Substanzen können schon nach wenigen Minuten beinahe unerträgliches Brennen hervorrufen, während sich unter der Einwirkung von langsamer wirkenden Mitteln tiefe Entzündung ohne große Schmerzen entwickeln kann. Die Gefäßerweiterung erstreckt sich anfangs auf die oberflächlichsten, in den Papillen gelegenen Kapillarschlingen, später auch auf die tieferen Arterien der Haut und das subkutane Gewebe; sie kommt entweder durch einen von den sensiblen Nerven vermittelten Reflex oder durch direkte Reizung der Gefäßwände zustande. Wird jetzt die irritierende Substanz entfernt — die Mittel, die nur benützt werden, bis dieses Stadium erreicht ist, heißen *Rubefacientia* —, so verschwindet die Injektion bald und die Haut kehrt zum normalen Zustand zurück; nur der Schmerz kann noch einige Stunden dauern. Läßt man die Mittel weiter wirken, so beginnt Serum auszutreten, sammelt sich zwischen Papillarschicht und Epidermis an und hebt letztere empor; es bilden sich kleine, mit wasserklarem Inhalt erfüllte Bläschen, die allmählich zu einer großen Blase zusammenfließen, die den ganzen Bezirk einnimmt, worauf das hautreizende Mittel angebracht ist. Hat die große Blase eine Zeitlang gestanden, so ist der Inhalt nicht mehr ganz klar, sondern hat sich getrübt, da die Auswanderung weißer Blutkörperchen begonnen hat. In diesem Stadium bricht man meist die Wirkung ab — die Mittel, die angewandt werden, bis Blasenbildung erfolgt ist, heißen *Vesicantia* —, durch einen Einschnitt wird die Flüssigkeit entleert, und die ausgeweitete Epidermis faltet sich zu einer runzlichen Haut zusammen. Unter dieser schützenden Decke erneuert sich das Epithel rasch, und die Heilung erfolgt ohne Narbenbildung, aber nicht ohne bleibende Merkmale zu hinterlassen, denn in der Papillarschicht treten zahlreiche neue Pigmentkörner auf, die braune Flecken bilden, an denen man nach Jahren die Stelle erkennen kann, wo einmal ein Vesikatorium gelegen hat.

Läßt man ein Zugpflaster noch über die Zeit hinaus, zu der die hier geschilderte Wirkung erreicht ist, liegen, so kommt es zu tiefergreifenden Veränderungen, deren man sich heutzutage jedoch nicht

bedient. Die Blasen bekommen eine mehr gelbe Farbe, und allmählich nimmt der Inhalt den Charakter von reinem Eiter an. Die purulente Infiltration erstreckt sich bis ins Corium und das subkutane Fettgewebe, und das schließliche Resultat ist eine Eiterung, die in mehr oder weniger großer Ausdehnung die Papillen und tieferen Schichten der Haut zerstört. Die Heilung kann jetzt nur noch unter Narbenbildung erfolgen.

Fernwirkungen. Jeder Reiz, der die Oberfläche der Haut trifft, pflanzt sich auf das Zentralnervensystem fort und bringt dadurch Veränderungen in der Gefäßfüllung, der Herztätigkeit und Atmung hervor, die je nach der Intensität des Reizes verschieden sind.

Was die **Zirkulation** anlangt, so hat Naumann gefunden, daß schwache Hautreizung ausgedehnte Gefäßverengerung, namentlich in der Haut (das gilt selbstverständlich nicht von der gereizten Hautpartie selber), Steigen des Blutdrucks, raschere Herzarbeit und Erhöhung der Temperatur des Körperinnern bewirkt. Bei starker Hautreizung folgen auf die anfängliche Verengerung bald Gefäßerweiterung, Sinken des Blutdrucks und infolge der Abkühlung des Blutes in den oberflächlichen Gefäßen Fallen der Temperatur. Ob sich bei der therapeutischen Anwendung von Hautreizmitteln auf sehr beschränkten Gebieten diese vasomotorischen Veränderungen beim Menschen über größere Teile des Gefäßsystems erstrecken, ist nach Jacobsons umfassenden klinischen Versuchen zweifelhaft; es gelang ihm nicht, nennenswerte Veränderungen der Temperatur oder des Blutdrucks zu finden.

Respiration. Plötzliche, starke Eindrücke, die große Teile der Hautoberfläche treffen (kalte Dusche), erzeugen beim Menschen einen momentanen Atmungsstillstand, der von tiefen Inspirationen abgelöst wird. Schwächere und mittelstarke Reizung wirkt anregend auf die vorher herabgesetzte Respiration und löst Inspirationsbewegungen aus, eine Wirkung, die seit langer Zeit bekannt und benutzt ist, z. B. bei Behandlung scheintoter Ertrunkener und asphyktischer Neugeborener. Für die Anwendung starker Hautreize bei Kollapszuständen spricht auch der Umstand, daß sie auf das Gehirn wirken und die Wiederkehr des Bewußtseins veranlassen können.

Reizung der ganzen Hautoberfläche, z. B. durch salzhaltige Bäder, steigert den **Stoffwechsel.** Paalzow hat gezeigt, daß auch Sinapismen (bei Tieren) den Sauerstoffverbrauch und die Kohlensäureausscheidung steigern, und andere Untersucher (Zuntz u. a.), daß die Stickstoffausscheidung gleichfalls zunimmt.

Daß hautreizende Mittel die *Heilung von nahegelegenen Entzündungen* befördern können, ist von Wechsberg experimentell nach-

gewiesen worden. Er brachte bei Kaninchen durch Injektion scharfer Stoffe Eiterung an den Hinterbeinen hervor und behandelte dann das eine Bein mit Hautreizung, während er das andere sich selbst überließ. Es zeigte sich, daß der Abszeß im behandelten Bein kleiner wurde und eher heilte als im unbehandelten. Man hat lange angenommen, daß entsprechende klinische Resultate so zu erklären seien, daß die Hyperämie in der behandelten Hautpartie eine entsprechende Anämie in den darunter gelegenen Teilen bewirken („ableitende Behandlung"). Diese Theorie ist unhaltbar. Die Gefäßerweiterung betrifft nämlich nicht allein die Oberfläche, sondern erstreckt sich bis in eine bedeutende Tiefe herab. Die Ursache der Heilung oder Besserung wird jetzt darin gesucht, daß das erzeugte Ödem und der lebhaftere Blutzufluß schädliche Stoffe verdünnen, die Resorption erleichtern und bewirken, daß sich eine größere Menge Alexine in dem kranken Gewebe befinden (vgl. die Hyperämiebehandlung nach Bier).

Eine Reizung oder Entzündung der Haut scheint oft so wirken zu können, daß auch *Entzündungen*, die ihren Sitz in *tiefer oder ferner gelegenen Organen* haben, abnehmen und die Schmerzen verschwinden. Die Erklärung für diese Fernwirkung darf man von den neueren Untersuchungen über Reflexphänomene erwarten. Wie bekannt, können bei Erkrankungen innerer Organe auf reflektorischem Wege Schmerzen und Hyperästhesien in bestimmten, wohl abgegrenzten Hauptpartien auftreten. Head hat für eine ganze Reihe von Organen untersucht, welche Stellen bei Erkrankung des betreffenden Organs Hyperästhesien zeigten, und gefunden, daß sich dabei eine Gesetzmäßigkeit geltend macht, so daß von jedem Organ die Schmerzen überwiegend häufig nach ganz bestimmten Zonen reflektiert werden. Es ist eine sehr plausible Annahme, daß sich die Wirkung einer Hautreizung an einer bestimmten Stelle in Form von Änderungen in der Gefäßfüllung oder als schmerzstillender Einfluß in umgekehrter Richtung auf das Organ fortpflanzen kann, das sozusagen mit der betreffenden Hautregion korrespondiert. Eine erweiterte Kenntnis des zwischen bestimmten Organen und bestimmten Hautpartien bestehenden wechselseitigen Rapports wird neue Anhaltspunkte dafür bieten können, wo eine Hautreizung bei verschiedenen Krankheiten vorzunehmen ist, und vielleicht zeigen, daß es nicht immer richtig ist, so wie es jetzt meist geschieht, einen Umschlag oder ein Zugpflaster dem kranken Organ so nahe wie möglich zu applizieren.

Die erwähnten Zonen werden entwicklungsgeschichtlich erklärt. Der Körper scheint bei den niederen Tieren aus einer Reihe von Segmenten zusammengesetzt zu sein, von denen jedes eine physiologische Einheit bildet und hinsicht-

lich der Innervation eine gewisse Selbständigkeit besitzt, indem das Rückenmark aus einer entsprechenden Reihe von Segmenten besteht, wovon jedes seinen Körperabschnitt mit motorischen und sensiblen Nerven versorgt, während sie untereinander nur durch einen aus Nervenfasern bestehenden Strang verbunden sind. Dasselbe Prinzip läßt sich die Reihe der höheren Wirbeltiere aufwärts verfolgen, und es sind Reste eines ursprünglich segmentierten Baues — mit den Unregelmäßigkeiten, die aus Nervenanastomosen und der Verschiebung und ungleichen Entwicklung verschiedener Organe folgen — die man beim Menschen in Form der regelmäßigen Projektion von reflektorisch erweckten Schmerzen und Hyperästhesien wiederzufinden meint.

Therapeutische Anwendung. Die Krankheiten, die am häufigsten mit hautreizenden Mitteln behandelt werden, sind *Entzündungen seröser Häute*, z. B. *Pericarditis* und *Meningitis*, vor allem aber *Pleuritis*; sie werden bei trockener Pleuritis mit der Absicht, schmerzstillend zu wirken und der Entzündung entgegenzuarbeiten, verordnet, bei seröser Pleuritis zugleich, um die Resorption von Exsudaten, deren spontanes Verschwinden langsam geht, zu befördern. [Die Resorption von Kongolösung aus der Brusthöhle von Kaninchen wurde durch Hautreizung wesentlich gesteigert (Erlanger).] Was für den Gebrauch adstringierender und stärker reizender Mittel bei Schleimhautentzündungen gilt, war auch für Vesikatorien u. dgl. als Regel aufgestellt worden, nämlich daß sie nicht im ersten akutesten Stadium, wenn die Entzündung am stärksten ist und das Fieber auf seinem Höhepunkt steht, angewendet werden dürften. Die Regel hat ihre Gültigkeit verloren, nachdem klinische Experimente die Besorgnis zerstreut haben, daß Allgemeinbefinden und Lokalaffektion ungünstig von der sofort ins Werk gesetzten „revulsiven" Behandlung beeinflußt würden (die Temperatur steigt doch etwas). Auch bei *Lungenkrankheiten* werden Hautreizmittel benutzt, namentlich bei *Bronchitis* (Terpentinumschläge bei Erkältungen), besonders wenn Dyspnoë vorhanden ist, ferner bei *chronischen Infiltrationen* (jedoch nicht bei Tuberkulose) und bei *Lungenödem.*

Eine wichtige Indikation für hautreizende Mittel sind ferner *Schmerzen.* Sie scheinen am besten bei *akuter Neuritis* zu wirken, lindern aber auch in vielen anderen Fällen. Man sieht oft, daß ein bestehender Schmerz verschwindet oder abnimmt (vielleicht nur weniger bemerkt wird), wenn ein neuer „vikariierender" Schmerz entsteht, gleichgültig, auf welche Weise letzterer hervorgerufen wird. Bei Schmerzen oder Entzündungen in großen Nervenstämmen werden zuweilen Vesicatoria volantia gebracht, d. h. längs des Nervenverlaufs angebrachte Zugpflaster, die eins nach dem andern über den empfindlichen Druckpunkten appliziert werden. Der Gebrauch von Vesikatorien hat indes stark abgenommen, seitdem man die Massage und

die elektrische Behandlung kennen gelernt hat. Zu den Schmerzen, die oft durch ein rasch wirkendes Reizmittel zum Verschwinden gebracht werden, gehört die *Kardialgie.* Auch Erbrechen kann durch solche Behandlung zum Aufhören gebracht werden.

Als gemeinsame Regel für Mittel, deren Wirkung so weit geht, daß sie eine Wundfläche hervorbringen, gilt, sie nicht zu brauchen, wo die Ernährung der Haut schlecht ist, z. B. bei sehr geschwächten Individuen, bei hohem Alter und Diabetes. Bei kleinen Kindern kommen nur die am mildesten wirkenden Mittel in Betracht. Ein tief wirkendes Reizmittel soll nicht angebracht werden, wo nur ein dünnes subkutanes Gewebe die Haut vom Knochen scheidet, und auch nicht an Stellen, wo zurückbleibende Narben oder andere Merkmale entstellend wirken. Speziell bei Frauen darf man nicht vergessen, daß Canthariden unvergängliche, braunpigmentierte Flecken hinterlassen.

Welches Mittel man im einzelnen Fall verordnen soll, hängt davon ab, ob man sich von dem Schmerz, den es hervorruft, oder von der Hautentzündung Nutzen verspricht. Bei Kardialgie oder Erbrechen wählt man das augenblicklich wirkende Senföl, bei Pleuritis die erst nach vielen Stunden gründlicher wirkenden Canthariden. Zwischen diesen beiden steht das Terpentinöl. Die verschiedenen Mittel sollen unten, um diese drei Typen gruppiert, besprochen werden.

Senföl.

Der Same der schwarzen Senfpflanze enthält das Glykosid *Sinigrin* (myronsaures Kalium) und das Ferment *Myrosin,* das bei Gegenwart von Wasser das Glykosid in Zucker, saures Kaliumsulfat und *ätherisches Senföl,* Isosulfocyanallyl, C_3H_5NCS, spaltet.

Das unzerlegte Glykosid wirkt nicht reizend; kaut man Senfsamen, so bemerkt man anfangs nur den Geschmack des fetten Öles, wovon die Samen mehr als 30 % enthalten, und erst nach $^1/_2$—1 Minute, wenn die Spaltung begonnen hat, ein starkes Brennen in der Mundhöhle.

Das ätherische Senföl wirkt am raschesten von allen hautreizenden Mitteln. Es erzeugt fast augenblicklich Röte und stechende Schmerzen, bald darauf die stärkste Hyperämie und ein so intensives Brennen, als ob geschmolzenes Metall auf der Haut ruhte. Man kann daher Senfpflaster nicht auf größeren Hautbezirken auf einmal anwenden — der Schmerz würde unerträglich sein — und auch nicht lange Zeit. Die Wirkung geht nämlich zugleich in die Tiefe; das leicht flüchtige ätherische Öl dringt schnell bis in die tiefen Schichten der Haut, ruft auch hier Entzündung hervor, und sind erst Blasen gebildet, so hinterlassen diese oft eiternde, sehr träge heilende Ulzerationen.

„Senf", d. h. die pulverisierten und durch Auspressen von dem fetten Öl befreiten Senfsamen, ist ein viel verwendetes Gewürz. Große innerliche Dosen haben heftige Reizung von Magen und Darm zur Folge und wirken emetisch.

Die früher sehr beliebte Anwendung von Senfpflastern ist jetzt mit Recht eingeschränkt worden, da die Kur oft schlimmer war als die Krankheit. Senfpapier wird jetzt nur selten als Derivans bei *kongestivem Kopfschmerz,* bei *hartnäckiger Kardialgie* und *Erbrechen* verordnet. Warme Fußbäder, die Senf enthalten, stellen eine mildere Form der Ableitung dar.

Gewöhnliches Senföl wird oft Allylsenföl genannt zum Unterschiede von vielen nahestehenden, schwefelhaltigen, in ähnlicher Richtung wirkenden ätherischen Ölen, die sich in andern scharfschmeckenden, in den Küchengärten heimischen Mitgliedern der Familie der Kreuzblütler finden, z. B. bei Cochlearia Armoracia (*Meerrettich*), Raphanus sativus (*Rettich*) und Lepidium sativum (*Kresse*), sowie bei Pflanzen, die Verwendung zu den früher erwähnten Kräuterkuren (S. 292) fanden, z. B. Nasturtium officinale (*Brunnenkresse*), und bei den so gewöhnlichen Cardaminenarten, C. prateusis und C. amara (*Wiesenkresse, Bachkresse*).

Präparate.

Semen Sinapis, „schwarzer Senf". Ungefähr stecknadelkopfgroße, rotbraune Samen von Sinapis nigra (Cruciferae), wildwachsend und kultiviert in Europa mit Ausnahme der nördlichsten Gegenden. Wird als „Senfteig" angewandt, d. h. Senfmehl wird mit lauwarmem Wasser zu einem dicken Brei verrührt. Heißes Wasser (über 60°) macht das Ferment unwirksam. Zu einem Fußbad werden etwa 100 g Senf genommen.

Charta sinapisata, Senfpapier, Papier, das mit den zerquetschten und von dem fetten Öl befreiten Samen überzogen ist. Wird mit lauwarmem Wasser angefeuchtet, auf die Haut gelegt und nach etwa 15 Minuten entfernt.

Oleum Sinapis. Eine spirituöse Lösung (1 : 50) des ätherischen Senföls (*Spiritus Sinapis*) kann als Hautreizmittel verwendet werden.

Terpentinöl, Terpentinbalsam und verwandte Mittel.

Bei vielen Pinus- und Abiesarten fließen bei zufälligen oder absichtlich beigebrachten Verletzungen des Stammes zähflüssige *Balsame* (Terpentin) aus, die aus in Terpenen gelösten Harzsäuren bestehen. Bei der Destillation bleiben die festen Harze zurück (Resina Pini, Colophonium), während das Destillat, das *Terpentinöl* heißt, eine Mischung von Terpenen, $C_{10}H_{16}$, Diterpenen $C_{20}H_{32}$, und ähnlichen Kohlenwasserstoffen enthält, die dieselbe prozentuale Zusammensetzung haben, aber untereinander in bezug auf Siedepunkt und optisches Verhalten verschieden sind.

Für die **Wirkungen des Terpentinöls** gilt vieles, was oben über die ätherischen Öle gesagt worden ist, da viele von diesen hauptsächlich aus Terpenen bestehen.

Auf *intakter Haut* führt kurzdauernde Anwendung ($^1/_2$—1 Stunde) nur zu Rötung und starkem Brennen, längere Einwirkung zu Blasenbildung. Als flüchtige Flüssigkeit hat Terpentinöl die Eigenschaft mit dem Senföl gemeinsam, daß es die Haut durchdringt. Daher ist es nur als Rubefaciens und nicht als blasenziehendes Mittel anwendbar, da die tiefe Hautentzündung und Ernährungsstörung dazu führen kann, daß die Wunden, die die Blasen hinterlassen, sich nur langsam überhäuten.

Auf *Schleimhäute* macht sich der reizende Einfluß noch stärker geltend, und größere innerliche Dosen erzeugen die Symptome einer akuten Gastroenteritis.

Wegen der praktischen Anwendung von besonderem Interesse ist das von Roßbach und Fleischmann näher untersuchte Verhalten zu der *Schleimhaut der Atemwege*. Leitete man einen Strom mit Terpentinöldämpfen gesättigter Luft auf eine umschriebene Stelle der Luftröhrenschleimhaut, so nahm die Schleimabsonderung mehr und mehr ab, hörte schließlich ganz auf, und die Schleimhaut wurde an dieser Stelle ganz trocken; schloß man das Experiment, so begann die Absonderung bald von neuem. Kontrollversuche, die in derselben Weise mit gewöhnlicher Luft ausgeführt wurden, ergaben, daß die Schleimsekretion unter der leicht reizenden Wirkung des Luftstroms zunahm; die bei den ersten Versuchen beobachtete Trockenheit mußte also auf Rechnung des Terpentinöls kommen. — Die klinische Erfahrung spricht dafür, daß Terpentinöl, auch innerlich gegeben, die Bronchialsekretion beschränkt. Auf das *Nierenepithel* wirkt es bei seiner Ausscheidung so, daß die Diurese etwas zunimmt.

Kleine Mengen Terpentinöl haben keine merkliche *Allgemeinwirkung*. Nach Resorption etwas größerer Mengen tritt eine Erregung des Zentralnervensystems ein, die ihren Ausdruck in Erhöhung des Blutdrucks, Beschleunigung der Atmung und Steigerung der Reflextätigkeit findet. Sehr große Dosen, z. B. ein Kinderlöffel, ein Eßlöffel oder mehr, bewirken Benommenheit, Schlaf, Bewußtlosigkeit, Krämpfe und schließlich Koma, ohne jedoch, wie es nach Berichten über Dosen von 120 g scheint, für Erwachsene tödlich zu sein. Bei Kindern hat man letal verlaufende Vergiftung nach 16 g (14 Monate altes Kind) gesehen, nach einer kleineren Dosis (1 Teelöffel bei einem 18 Monate alten Kind) Symptome, die denen einer Opiumvergiftung glichen — Narkose, röchelnde Atmung, Pupillenkontraktion, Erschlaffung aller Muskeln, ab und zu von Krämpfen unterbrochen — mit Ausgang in Heilung.

Terpentinöl wird mit großer Leichtigkeit von der Haut, den Lungen und dem Verdauungskanal her *resorbiert* und wird teilweise durch die Haut, wo es Exantheme hervorrufen kann, und durch die Lungen *ausgeschieden*. Der größte Teil wird jedoch durch die Nieren ausgeschieden, teils unverändert, teils in Verbindung mit Glykuronsäure. Der bekannte Veilchenduft, den der Urin annimmt, ist wahrscheinlich keiner im Organismus neugebildeten Verbindung zuzuschreiben, denn man erhält denselben Geruch, wenn man Urin einfach mit Terpentinöl schüttelt.

Therapeutische Anwendung. Terpentinöl wird **äußerlich** mit all den Indikationen, die in der Einleitung dieses Kapitels für hautreizende Mittel angegeben sind, benutzt. Besonders beliebt ist es unvermischt bei *Bronchitiden*, *Neuralgien* und allerhand *rheumatischen Schmerzen* (Terpentinumschläge), mit Öl versetzt als Bestandteil von hautreizenden Pflastern, Salben, Linimenten und mehr oder minder nützlichen industriellen Produkten (Gichtpapier, Waldwolle), die ihre Wirkung einem oft geringen Terpentingehalt verdanken. Bei rheumatischen Leiden wendet man stark verdünntes Terpentinöl als mildes Reizmittel für die gesamte Hautoberfläche in den populären Fichtennadelbädern an, bei denen indessen der Löwenanteil der Wirkung auf Rechnung des warmen Wassers kommt. Auftropfen auf den Unterleib oder Einreiben desselben mit Terpentinöl kann *Darmmeteorismus* verringern. Nach Billroth kann die lokale Anwendung auf Wundflächen selbst profuse *Blutungen* zum Stehen bringen.

Innerlich oder zur Einatmung wird Terpentinöl als sekretionsbeschränkendes und antiseptisches Mittel bei *Bronchitis* verordnet, namentlich bei älteren nicht spezifischen, aber auch bei tuberkulösen Katarrhen mit reichlichem, eitrigem und übelriechendem Sekret, sowie bei *Lungengangrän*. Bei *Gallensteinkolik* ist es in großen Dosen entweder rein oder mit Äther gemischt als Durandes Mittel angewandt worden. Als Diuretikum und Anthelminthikum ist Terpentinöl durch andere, Nieren und Darmkanal weniger reizende Mittel ersetzt worden.

Terpentin hat, wie viele andere ätherische Öle, die Eigenschaft, wenn es der Luft ausgesetzt wird, Sauerstoff aufzunehmen und Superoxyde zu bilden. Altes Terpentinöl ist daher ein kräftiges Oxydationsmittel. Phosphor, der damit befeuchtet wird, wird zu phosphoriger Säure oxydiert. Hierauf beruht die Anwendung von altem Terpentinöl — kenntlich daran, daß der Kork der Flasche gebleicht ist — bei *akuter Phosphorvergiftung*, wobei man bezweckt, den im Magen befindlichen, noch nicht resorbierten Phosphor zu nicht giftigen Sauerstoffverbindungen zu oxydieren. Frisch destilliertes Terpentinöl wird dagegen aller Wahrscheinlichkeit nach nur schäd-

lich wirken, da es den Phosphor auflöst und so eine Resorption befördert. Auf den bereits resorbierten Phosphor hat Terpentinöl keine Wirkung.

Bei langem Stehen mit Wasser oder besser bei Behandlung mit Alkohol und Salpetersäure nimmt Terpentinöl drei Moleküle Wasser auf und geht in das kristallinische **Terpinhydrat** über, das sich von dem ätherischen Öl durch seinen schwachen Geruch und Geschmack vorteilhaft unterscheidet. Es wird bei *Bronchitiden* angewandt und ferner in letzter Zeit als ein bisweilen sehr gutes, bisweilen nicht wirksames Diuretikum bei *Hydrops* im Verlauf von *Herz-* und *Nierenkrankheiten.* Da seine diuretische Wirkung einzig und allein auf einer Reizung des Nierenepithels beruht, so ist Vorsicht, d. h. häufige Urinuntersuchung, geboten.

Von zahlreichen Pinus-, Abies-, Larix- und Juniperusarten werden ätherische Öle gewonnen, die sich durch ihren Gehalt an untereinander verschiedenen Terpenen unterscheiden, aber die gleiche pharmakologische Wirkung haben wie das gewöhnliche Terpentinöl, nur daß die einen mehr, die andern weniger reizend wirken. Durch intensive Wirkung zeichnet sich namentlich das Öl von *Juniperus Sabina* aus. Sowohl die Zweigspitzen, die früher offizinellen Ramuli Sabinae, wie das ätherische Öl, erzeugen in größeren Dosen heftige Entzündung von Magen und Darm, Nierenreizung (Hämaturie) und starke Kongestion in allen Organen des Unterleibes, reichliche Menstrualblutungen und eventuell Abort. In mehreren Ländern hat „Sevenbaum" als häufig angewandtes Abortivum toxikologisches Interesse und hat bei mißbräuchlicher Benutzung öfters zu letal verlaufenden Vergiftungen geführt: Bewußtlosigkeit, Krämpfe, Koma, worauf der Tod, in der Regel erst nach Verlauf mehrerer Tage, eintritt.

Präparate.

Terebinthina, Terpentin. Aus vielen Nadelbäumen (Pinusarten) ausfließender, weißgelber, honigdicker, durch ausgeschiedene kristallinische Harzsäuren getrübter Balsam; Bestandteil verschiedener hautreizender Pflanzen und Salben.

Balsamum canadense, der von nordamerikanischen Abiesarten gewonnen wird, zeichnet sich dadurch aus, daß die Harzsäuren nicht kristallisieren, sondern nach dem Verdunsten der Terpene in völlig klarem und amorphem Zustand zurückbleiben, und ist daher zur Einbettung mikroskopischer Präparate geeignet.

Oleum Terebinthinae, rohes Terpentinöl; viel benutzt *äußerl.* zu Einreibungen und Umschlägen: Ein wollener Lappen wird in heißes Wasser getaucht, ausgerungen und mit Terpentinöl befeuchtet. Nach $^{3}/_{4}$—1 Stunde droht Blasenbildung, und der Umschlag muß entfernt werden. Soll er länger liegen bleiben, so wird zu gleichen Teilen fettes Öl zugesetzt, wodurch die Wirkung abgeschwächt wird. Bestandteil von *Unguentum Terebinthinae.*

Oleum Terebinthinae rectificatum, gereinigtes Terpentinöl. *Innerl.* 0,25—1,0 oder 8—30 Tropfen mehrmals tägl., bei Phosphorvergiftung 1,0 oder mehr aller halben Stunden. Die Terpentinbehandlung bei dieser Vergiftung ist übrigens jetzt durch die Magenspülung ersetzt. Zur *Inhalation* 1 Teelöffel auf die Bettdecke oder in ein halb mit heißem Wasser gefülltes Glas.

Terpinum hydratum, Terpinhydrat, $C_{10}H_{20}O_2 + H_2O$, weiße, in heißem Wasser und in Spiritus lösliche Kristalle. *Innerl.* 0,1—0,5 3—4mal tägl. in Pulvern oder Pillen.

Colophonium, gelbe, harte, glasartige Harzstücke, die durch Erhitzen von Terpentinbalsam, bis die Terpene verdampft sind, gewonnen werden.

Resina Mastix, tropfenförmige, braungelbe Harz„tränen" von Pistacia Lentiscus (Anacardiaceae), einem auf der Insel Chios kultivierten Baum. Diese Harze sind Bestandteile von Pflastern, das erstere außerdem von *Unguentum basilicum, schwarze Königssalbe,* ein altes Reizmittel.

Mastisol, eine Lösung von Mastix in Benzol, ist ein seit dem russisch-japanischen Krieg viel angewandtes Wundmittel. Die Umgebung der Wunde wird ohne Rücksicht auf Verunreinigung und ohne irgendwelches Waschen oder Desinfektion bis an den Wundrand mit der Lösung bepinselt. Alle Bakterien werden hierdurch fixiert, also unschädlich gemacht und wahrscheinlich zum größten Teil getötet. Nach kurzem Warten (etwa $^1/_2$ Minute) wird ein steriler Bausch auf die Wunde gedrückt, der dann gleich an der noch klebrigen Harzlösung festhaftet.

Dammar, längliche, blaßgelbe Körner und stalaktitische Harzstücke von Shorea Wiesneri (Dipterocarpeae), auf den ostindischen Inseln wachsend. Bestandteil des *Emplastrum adhaesivum.*

Ammoniacum, Ammoniakgummi, in hellgelben oder gelbbraunen Klumpen eingetrockneter Saft von Dorema Ammoniacum, einer in den westasiatischen Wüsten wildwachsenden Doldenpflanze.

Galbanum, ebenfalls ein eingetrockneter, ursprünglich weißer Saft. Unregelmäßige gelbbraune oder grünliche Klumpen, deren Geruch an den unserer wildwachsenden Angelica erinnert. Die Stammpflanzen sind verschiedene persische Ferulaarten (Umbelliferae). Diese beiden Gummiharze sind im Begriff, in Vergessenheit zu geraten und werden jetzt nur noch als Bestandteile einzelner Pflaster verwendet. Galbanum stand früher in dem Ruf, Wirkungen auf den Uterus („Mutterharz") zu besitzen.

Cantharidin.

Der wirksame Bestandteil in den spanischen Fliegen und einigen andern Käfern ist das Cantharidin, $C_{10}H_{12}O_4$, ein weißer, kristallinischer Körper, das Anhydrid der im freien Zustande nicht bekannten Cantharidinsäure.

Wirkungen. Cantharidin ist eine sehr intensiv wirkende Substanz; schon $^1/_{10}$ mg in Öl gelöst erzeugt Blasen. Trotzdem entwickelt sich die *Hautentzündung* nur langsam und die Schmerzen sind mäßig. Als feste, nicht flüchtige Substanz kommt das Cantharidin nur mit den oberflächlichsten Schichten der Haut in Berührung; daher heilen die gebildeten Blasen rasch und ohne Narbenbildung. Diese Eigenschaften, die energische und doch oberflächliche Wirkung, machen das Cantharidin so wohlgeeignet zum blasenziehenden Mittel, im Gegensatz zu den vorher besprochenen flüchtigen Substanzen, die allzu leicht tief in die Haut eindringen. Kommen pulverisierte spanische Fliegen dagegen in Berührung mit Haut, die der Epidermis

beraubt ist, so kommt es zu sehr starker Entzündung, Nekrose und langwieriger Eiterung.

Cantharidin wird von der Haut wie von Schleimhäuten aus *resorbiert,* aber von einem gewöhnlichen spanischen Fliegenpflaster nur in sehr geringer Menge und kreist daher im Blut in so großer Verdünnung, daß es keine Allgemeinwirkung hervorruft; erst in den *Nieren,* wo es ausgeschieden wird und wieder eine höhere Konzentration erreicht, kann eine ähnliche Reizung wie auf der Haut eintreten und sich in häufiger, etwas schmerzhafter Urinentleerung äußern. Man beobachtet dies nicht selten bei Kindern, und die Anwendung verbietet sich daher bei Nierenkrankheiten. Enthält der Urin größere Mengen Cantharidin, so entsteht akute Nephritis mit Schmerzen in der Nierenregion, starker Albuminurie und Hämaturie. Die Schleimhaut der Blase und Harnröhre nimmt gleichfalls an der Entzündung teil; daraus folgen schmerzhafte Erektionen und gesteigerter Geschlechtstrieb. Spanische Fliegen sind daher als Aphrodisiakum („Liebestränke") mißbraucht worden. Bei Frauen sieht man den analogen Zustand (Nymphomanie) seltner; ernstere Vergiftungen können zu Abort führen.

Kommt gelöstes Cantharidin mit *Schleimhäuten* in Berührung, so erreicht die Entzündung rasch eine große Heftigkeit. Es bilden sich Blasen in Mundhöhle, Rachen, Magen und Darm; trotz des starken Durstes ist das Schlucken unmöglich, es stellen sich die heftigsten Leibschmerzen ein, ferner Erbrechen, Durchfälle, Dyspnoë, bisweilen Delirien und Krämpfe, und unter den gewöhnlichen Kollapssymptomen kann der Tod erfolgen. Wird die Vergiftung überstanden, so geht die Heilung wegen der bedeutenden Schleimhautläsionen langsam vonstatten.

Die toxische Gastroenteritis ist allein genügend, um diese Allgemeinsymptome zu erklären, aber wahrscheinlich hat Cantharidin auch direkt eine lähmende Wirkung auf das *Zentralnervensystem.* 1,5—3,0 Cantharidin gelten als eine letale Dosis, aber man hat Beispiele dafür, daß auch bedeutend größere Mengen den Tod nicht herbeiführten. Der Ausgang hängt auch hier wie bei so vielen andern Vergiftungen davon ab, wie zeitig Erbrechen eintritt.

Die untersuchten größeren Säugetiere reagieren auf Canthariden wie der Mensch, dagegen zeigen mehrere andere Tiere die merkwürdigste Immunität. So kann der Igel (bei einem Durchschnittsgewicht von 600 g) täglich 30 g lebende spanische Fliegen verzehren, ohne zugrunde zu gehen, obwohl das Cantharidin resorbiert wird; intravenöse Injektion von 0,02 g hat keinen Einfluß auf das Allgemeinbefinden oder auf die Nieren, 0,045 g rufen nur eine leichte Vergiftung

und eine Nephritis, die rasch überwunden wird, hervor; erst nach kolossalen Dosen tritt tödliche Nierenentzündung ein (Ellinger). Ähnlich wie der Igel verhalten sich Hühner und Enten. Kaninchen und weiße Mäuse besitzen lokale Immunität, werden aber von wenigen Milligramm getötet. Unter den niederen Tieren sind Frösche unempfänglich, und in den Apotheken ernähren Insektenlarven sich ungestraft von spanischen Fliegen.

Therapeutische Anwendung. Cantharidin wird jetzt ausschließlich in Form der weiter unten aufgeführten blasenziehenden Präparate bei *Entzündungen seröser Häute*, vorzugsweise bei *Pleuritis*, sowie bei *neuralgischen* und *andern Schmerzen* angewandt.

Bei *Cantharidinvergiftung* gibt man schleimige Getränke, um die lokale Wirkung zu mildern und die Resorption zu verzögern. Kommt es nicht zu ausgiebigem Erbrechen, so ruft man es durch Apomorphininjektion hervor oder spült den Magen aus. Die Schmerzen werden durch Opium gelindert und Kollapssymptome auf die gewöhnliche Art behandelt.

Auch die wirksame Substanz im **Euphorbium** ist ein Säureanhydrid, *Euphorbin*. Es wirkt stark auf Schleimhäuten, aber schwach auf intakter Haut und wird nur in Präparaten verwendet, die eine milde, lang anhaltende Hautreizung ausüben sollen.

Aus den **Fructus Capsici**, unter den Namen spanischer Pfeffer, Cayennepfeffer oder Paprika als scharfes Gewürz bekannt, wird das kristallinische, blasenziehende *Capsaïcin* und ein braunrotes, sehr scharf schmeckendes und hautreizendes Öl hergestellt. Capsikumpräparate werden äußerlich zu schmerzstillenden Einreibungen und zum Gurgeln bei Angina verwendet.

Im Pflanzenreich kommen noch viele, ähnlich wie die obenerwähnten wirkende Substanzen vor. So enthalten zahlreiche Ranunculaceen den stark reizenden Anemonenkampfer. In *Daphne Mezereum*, Seidelbast, kommt ein Säureanhydrid, Mezereïn, vor, das selbst in den geringsten Mengen ein lang anhaltendes, heftiges Kratzen im Hals hervorruft. Der Genuß von Beeren dieser Pflanze hat bei Kindern öfters tödliche Vergiftungen verursacht. Die befeuchtete Rinde zieht Blasen auf der Haut. Zu derselben Gruppe gehören das giftige Cardol, ein rötliches, aus dem *Anacardium occidentale* gewonnenes Öl, und das interessante Toxikodendrol, eine glykosidische Verbindung, die in allen Teilen der Pflanze gefunden wird (Rost) und die Schuld trägt an den früher so rätselhaften, bösartigen ulzerösen Dermatitiden, die *Rhus Toxicodendron*, ebenfalls eine Anacardiacee, in Nordamerika häufig hervorruft. Diese Substanz gehört zu den stärkstwirkenden von allen bekannten Körpern, $^1/_{10}$ mg auf die Haut des Unterarmes gebracht, erzeugte bei Pfaffs Versuchen Hunderte von Bläschen und ein mächtiges Ödem, $^1/_{200}$ mg starke Entzündung, Schwellung des ganzen Unterarmes und Schmerzen, die mehrere Nächte lang den Schlaf vertrieben, und selbst noch $^1/_{1000}$ mg in 2 Tropfen Olivenöl gelöst

verursachte Jucken, Bildung zahlreicher Bläschen und eines begrenzten Ödems. Die Krankheit wird am besten mit Umschlägen von einer gesättigten Lösung von Bleiacetat in 50—75proz. Spiritus behandelt. Ähnliche bösartige Hautentzündungen werden bei disponierten Individuen von der beliebten Topfpflanze *Primula obconica*, oft nach einer Inkubationszeit, die zwischen einigen Stunden und 14 Tagen schwankt, hervorgerufen. Das unbekannte Gift befindet sich in dem Sekret der Drüsenhaare.

Präparate.

Cantharides, „spanische Fliegen", eine Käferart, Lytta vesicatoria, die auf verschiedenen Oleaceen und Caprifoliaceen in Mittel- und Südeuropa lebt und namentlich in Rußland in manchen Jahren in großen Schwärmen auftritt. Die Käfer werden am frühen Morgen, wenn sie noch träge nach der Nachtkälte sind, von den Bäumen geschüttelt, in Flaschen gesammelt und mit Äther, Benzin oder Terpentinöl getötet. Sie sind schön grünlich metallschillernd, in der Wärme bläulich.

Emplastrum Cantharidum, Spanischfliegenpflaster, wirkt langsam. In den ersten 2—4 Stunden sieht man nur Rötung; nach 8—10 Stunden haben sich, entsprechend dem Umfang des Pflasters, eine oder ein paar große Blasen gebildet. Das Pflaster wird vorsichtig abgehoben, so daß die Epidermis nicht einreißt, die Blasen werden durch kleine Einschnitte entleert, und nachdem man die zurückgebliebenen Pflasterreste mit warmem Wasser oder Öl entfernt hat, bedeckt man die Stelle mit einem antiseptischen Verband (z. B. Borsalbe).

Emplastrum Cantharidum perpetuum. Zieht erst nach mehreren Tagen Blasen oder erzeugt nur Rötung der Haut. Früher oft hinter die Ohren appliziert bei Kopfschmerzen, Ohrenschmerzen und Gesichtsneuralgien.

Collodium cantharidatum; äußerl. als blasenziehendes Mittel.

Tinctura Cantharidum; früher *innerl.* als harntreibendes Mittel (ein paar Tropfen auf einmal) benutzt.

Euphorbium, in schmutziggelben, unregelmäßigen Stücken eingetrockneter Milchsaft, der durch Einschnitte in die kaktusähnliche, auf dem Atlasgebirge wachsende Euphorbia resinifera (Euphorbiaceae) gewonnen wird. Nur in dem oben genannten *Empl. cantharid. perpetuum* verwendet.

Fructus Capsici, hochrote, trockne, 5—10 cm lange Beeren von Capsicum annuum (Solanaceae) aus dem tropischen Südamerika. Kultiviert in Europa, besonders in Ungarn.

Tinctura Capsici. Äußerl. $^1/_2$ Teelöffel in ein Glas Wasser zum Gurgeln bei Angina. *Innerl.* selten als Stomachikum, häufiger als Volksmittel gegen Wechselfieber, 10—30 Tropfen mehrmals tägl. in einem schleimigen Vehikel oder mit Branntwein. Hauptbestandteil des bekannten Arcanum „Pain Expeller".

7. Zusammenziehende Mittel. — Gruppe der Gerbsäure.

Der Wirkung liegt die allen Adstringentien gemeinsame Eigenschaft zugrunde, daß sie *eine oberflächliche Verdichtung des Gewebes hervorrufen, dadurch daß sie eine unlösliche Verbindung mit dem Eiweiß bilden.* In chemischer Hinsicht kann man die adstringierenden

Stoffe in zwei Gruppen einteilen, nämlich: 1. Salze der Tonerde und vieler schwerer Metalle, 2. Gerbsäuren. In allen Hauptzügen fallen die Wirkungen dieser Gruppen zusammen; das Wesentliche ist, daß sich in den Zellen und um sie herum sozusagen ein feiner und dichter Niederschlag bildet. Daher wirkt auch das Kalkwasser, aus dem die im Gewebe überall vorhandenen Alkalikarbonate und die freie Kohlensäure unlösliches Calciumkarbonat ausfällen, adstringierend, und selbst chemisch indifferente Substanzen, z. B. Talk, Bolus oder Lycopodium, wirken bis zu einem gewissen Grade auf dieselbe Weise, wenn sie als feine, gut deckende Pulver auf eine Schleimhaut oder Wundfläche gebracht werden. Zu den Adstringentien im engeren Sinne rechnet man indessen gewöhnlich nur die eiweißfällenden Substanzen, also Metallsalze und Gerbsäure.

Die Metallsalze sollen an anderer Stelle eingehender behandelt werden, in diesem Kapitel wird spezieller nur von den *Gerbsäuren* die Rede sein. Unter diesem Namen werden eine Menge im Pflanzenreich sehr verbreiteter Substanzen zusammengefaßt, die folgende charakteristische Eigenschaften gemeinsam haben: sie verhalten sich wie Säuren, fällen Eiweiß aus sauren und neutralen Lösungen, bilden mit leimgebendem Gewebe feste, unveränderliche Verbindungen (Gerben von Häuten, Leder) und fällen die meisten Alkaloide und die Salze der schweren Metalle. Einige Gerbsäuren sind Verbindungen von Gallussäure mit Zucker (also Glykoside) oder Phloroglucin, und viele sind in chemischer Hinsicht wenig bekannt. Sie scheinen in einer Unendlichkeit von Varietäten vorzukommen und werden nach der Pflanze, von der sie stammen, benannt: Kaffeegerbsäure, Eichengerbsäure, Chinagerbsäure, Ratanhiagerbsäure usw. Man hat sie auch eingeteilt in solche, die wie Tannin Eisensalze mit blauschwarzer Farbe fällen und bei trockener Destillation Pyrogallol liefern, und solche, die grüne Eisenverbindungen und bei Destillation Brenzkatechin geben.

Wirkungen. Auf Schleimhäuten, als den Stellen, wo die Adstringentien am häufigsten Verwendung finden, gestaltet sich die Wirkung folgendermaßen: überall, wo eine solche Substanz in Berührung mit dem Gewebe kommt, fällt das Eiweiß aus, d. h. es koaguliert. Die Zellen der Oberfläche verlieren die normale weiche Konsistenz und werden in eine dichte und kompakte Schicht umgewandelt, die ein geringeres Volum als vorher einnimmt. Die Schleimhaut *schrumpft* daher, wird *blaß*, da alle kleinen Gefäße kontrahiert oder komprimiert werden, und Blutungen stehen infolge der Koagulation des Blutes. Durch die Ausführungsgänge dringt das gelöste Mittel in die Drüsen, verändert die sezernierenden Zellen ebenso wie die der Oberfläche, und die Absonderung hört auf: die Schleimhaut wird *trocken*. Die

meisten Adstringentien wirken ferner *schwach lokalanästhesierend*, vielleicht indem sie Eiweiß in den Endausbreitungen der Nerven fällen. Eine letzte, nicht unwichtige Seite der Wirkung besteht endlich darin, daß *Bakterien* in der chemisch veränderten Oberfläche *keinen günstigen Boden finden.* Gegerbte Haut (Leder) widersteht der Fäulnis, faulendes Blut verliert seinen Geruch und kann bei Zusatz von Tanninlösung wochenlang konserviert werden, und die Metallalbuminate widerstehen ebenfalls lange der Einwirkung von Bakterien. So können adstringierende Stoffe oft eine länger dauernde antiseptische Wirkung entfalten als viele der eigentlichen Antiseptika, die im Augenblick stark wirken, aber nicht an der Stelle fixiert und bald wieder fortgespült werden.

Nur Körper, deren Wirkung auf die Oberfläche beschränkt bleibt, rufen die oben beschriebenen Veränderungen hervor. Der ganze Vorgang wird als Adstringieren bezeichnet. Geht die chemische Wirkung tiefer und führt sie zur völligen Vernichtung des Gewebes und zu sichtbarem Substanzverlust, so nennt man sie Ätzung. Adstringieren und Ätzen durch eiweißfällende Substanzen sind also keine scharf getrennten Prozesse, sondern nur quantitativ verschieden; dieselbe Substanz kann in verdünnter Lösung als Adstringens fungieren, in konzentriertem Zustand als Ätzmittel.

Aus obenstehenden Auseinandersetzungen über die Natur der Wirkung lassen sich die **generellen Indikationen** leicht ableiten. Adstringentien finden ihre hauptsächlichste Anwendung bei *Schleimhautkatarrhen*, denn die Hauptsymptome dieser Krankheiten — Schwellung, Rötung und vermehrte Sekretion — bilden den direkten Gegensatz zu den Kardinalwirkungen der adstringierenden Mittel — Schrumpfung, Blässe, Trockenheit — und sehr häufig sind Bakterien die Erreger von Schleimhautkatarrhen, deren Weiterwachstum diese Mittel in der erwähnten Weise erschweren.

Aus der ganzen Art der Wirkung geht hervor, daß die adstringierenden Mittel vor allem bei den *chronischen Katarrhen* indiziert sind. Ist der Prozeß erst im Anfang, und sind heftige Entzündungssymptome vorhanden, so wirkt die chemische Veränderung der Oberfläche als ein Reiz und wird von dem empfindlichen Gewebe mit einer starken Reaktion beantwortet, die sich in vermehrter Schwellung, Rötung und namentlich Schmerzen äußert. Bei akuten Entzündungen wartet man daher mit der Anwendung von Adstringentien, bis sich die heftigsten Reizsymptome verloren haben. Eine ganz frische Konjunktivitis behandelt man also, um Beispiele zu nennen, noch nicht mit Bleiwasser oder Zinkwasser, und bei Gonorrhöe läßt man erst einige Tage vergehen, ehe man Injektionen verordnet.

Endlich folgt aus der Tatsache, daß die Wirkung auf Eiweißfällung beruht, daß adstringierende Stoffe nur dort einen Einfluß haben können, wo sie direkt mit gelöstem Eiweiß in Berührung kommen, also nur auf leicht zugänglichen Wundflächen, Schleimhäuten oder serösen Häuten. Im Darm wird ihre Wirksamkeit sehr bald abgeschwächt oder aufgehoben, da sie, ehe sie das Epithel erreichen, vom Eiweiß des Darminhaltes gebunden werden. *Resorptive Wirkung ist ausgeschlossen*, denn Substanzen, die Eiweiß fällen, werden entweder nicht resorbiert werden, oder jedenfalls im Blut nur in Form von Verbindungen zirkulieren, die keine Affinität mehr zum Eiweiß und folglich keine adstringierende Wirkung haben.

Therapeutische Anwendung. Da die Wirkung durchaus von dem Verhalten zu Eiweiß und leimgebender Substanz abhängt, und da alle Gerbsäuren sich in dieser Hinsicht gleich verhalten, scheint es gleichgültig zu sein, welche von ihnen man anwendet. In der Praxis machen sich indessen kleine Unterschiede geltend, die es zweckmäßig erscheinen lassen, den verschiedenen Mitteln besondere Besprechung zu widmen.

Tannin hat einen bittersüßlichen, zusammenziehenden Geschmack („Tintengeschmack“), den man noch deutlich in Verdünnungen bis zu 1 : 10 000 wahrnimmt. Konzentrierte Lösungen machen die Schleimhaut rauh und trocken, wie gegerbt; in der Zunge entsteht ein Gefühl von Steifheit und verminderter Bewegungsfähigkeit, der Geschmack wird abgestumpft und die Empfindlichkeit der Rachenschleimhaut herabgesetzt. Im Magen verbindet sich Tannin mit den Eiweißsubstanzen des Inhaltes und der Magenwände. Sind die Dosen mäßig, so wird diese Wirkung nicht von unangenehmen subjektiven Symptomen begleitet. Größere Dosen rufen, um so leichter, je weniger der Magen gefüllt ist, eingreifendere Veränderungen hervor, verleihen der Schleimhaut ein zerklüftetes, lederartiges Aussehen, bewirken heftige Schmerzen, Erbrechen und Durchfälle oder bisweilen auch langdauernde, hartnäckige Obstipation, die auf der Einschränkung der Darmsekretion und der Bildung von harten Exkrementmassen beruht. Weit in den Darm hinunter scheint der Einfluß des Tannins nach den üblichen Dosen nicht zu reichen: die Wirksamkeit nimmt ab, weil sich in dem alkalischen Darmsaft Alkalitannat bildet, das kein Eiweiß fällt, und weil Tannin sehr rasch in die nicht adstringierende Gallussäure übergeht, die zum Teil resorbiert wird, zum Teil sich in geringer Menge in den Exkrementen findet. Tannin verschwindet so vollständig, daß Mörner und Rost es selbst nach Dosen von 4,0 und 8,0 nicht in den Fäzes nachweisen konnten.

Tannin wird spärlich und langsam als Alkalitannat und Tanninalbuminat, das imstande ist, die Darmwand zu passieren, weil es im

Überschuß von Eiweiß löslich ist, resorbiert. Im Urin findet man nach großen Dosen zuweilen, aber keineswegs konstant, geringe Mengen von Gallussäure; der Rest geht in unbekannte Produkte über. Nach den neuesten Versuchen an Fleischfressern und Pflanzenfressern sowie am Menschen, enthält der Urin unter keinen Bedingungen des Experimentes Gerbsäure.

Therapeutische Anwendung. Tannin wird als Adstringens bei Katarrhen und Entzündungen direkt zugänglicher Schleimhäute benutzt, z. B. als Mund- und Gurgelwasser bei *Stomatitis* und *Angina*, zur Pinselung und Inhalation bei *chronischer Laryngitis* und *Bronchitis* mit starker Sekretion, zu Spülungen bei *Entzündungen der Schleimhaut des Urogenitalapparates*, als Klysmata oder zu größeren Irrigationen bei *Dickdarmkatarrhen* mit reichlicher Schleimabsonderung. Bei *Cholera* sind Ausspülungen des Darmes mit mehreren Litern dünner Tanninlösung versucht worden. Penzoldt empfiehlt Umschläge mit konzentrierten Lösungen bei *hartnäckigen Ekzemen* und hat von dieser Behandlung Erfolge gesehen in Fällen, wo alle die gewöhnlichen Mittel versagten. Tägliche gründliche Einreibungen mit Tanninglyzerin sind ein zweckmäßiges Abhärtungsmittel für leicht verletzliche Haut und werden prophylaktisch vor langen Märschen gegen *Excoriationes pedum* angewandt. Als *lokales Hämostatikum* ist Tannin bei kleineren Blutungen genügend wirksam und ein milderes, angenehmeres Mittel als das ätzende Eisenchlorid. Sobald das Tannin erst auf weiterem Wege seinen Bestimmungsort erreicht, ist die Wirkung viel weniger sicher. Schon im Magen ist seine hämostatische Wirkung unzuverlässig, und noch mehr gilt dies vom Darm, wo es meist verschwunden sein wird, ehe es das blutende Gefäß erreicht, aufgefangen von allen möglichen andern Substanzen und zu inaktiven festen Verbindungen umgewandelt. Es wird bisweilen bei *Dyspepsien, die mit Hyperazidität verbunden sind*, gegeben, und nicht selten bei *subakuten und chronischen Diarrhöen* mit ulzerativen Prozessen oder ohne solche, hat aber den Nachteil, daß es auf die Dauer Dyspepsie hervorruft. Als *Antidot* ist Tannin von Wert bei *Vergiftungen mit Alkaloiden* (nicht bei Morphinvergiftung s. S. 88), mit *Brechweinstein* und andern *Metallsalzen*, die von den Gerbsäuren gefällt werden; diese Therapie ist jedoch nur als vorläufiges Hilfsmittel zu betrachten, dem eine entleerende Behandlung folgen muß (Magenspülung, Brechmittel, Abführmittel); denn die ausgefällten Tannate sind nicht ganz unlöslich und würden, wenn sie im Darmkanal verblieben, allmählich resorbiert werden können.

Aus dem, was oben über die Natur der Wirkung der adstringierenden Mittel gesagt ist, und aus dem Verhalten der Gerbsäure im

Organismus geht hervor, daß es als vergeblich angesehen werden muß, Tannin innerlich zu geben als sekretionsbeschränkendes Mittel bei profusen Schweißen oder reichlicher Bronchialsekretion, bei Nephritiden, bei Blutungen in den Nieren oder der Lunge oder überhaupt in der Erwartung einer resorptiven Wirkung derselben Art, wie sie sich an der Applikationsstelle zeigt; auch von klinischer Seite läßt man jetzt diese Indikationen fallen.

Gerbsäurehaltige Drogen und zusammengesetzte Verbindungen. Bei Diarrhöe werden häufiger als das reine Tannin verschiedene gerbsäurehaltige Drogen verordnet, die den Magen weniger beschweren und die, wie man annimmt, ihre Wirksamkeit bis weiter in den Darm hinab behalten, weil sie die Gerbsäure in Verbindung mit kolloidalen Bestandteilen enthalten, wodurch die Resorption und Umwandlung eine Zeitlang verhindert wird. Von solchen Drogen enthalten die Pharmakopöen eine überflüssige Auswahl. Zu merken sind folgende:

Radix Ratanhiae, enthält Ratanhia-Gerbsäure, wird in Tinktur als Zusatz zu Mundwässern und zur Pinselung bei geschwollenem, leicht blutendem Zahnfleisch, in Dekoktform als Antidiarrhoikum angewandt. **Fructus Myrtilli,** getrocknete Heidelbeeren, sind ein ganz zweckmäßiges Mittel für Kinder. Ein Infus der Blätter ist in der Volksmedizin der österreichischen Alpenländer ein gerühmtes Diabetesmittel. Ein Extrakt („Myrtillin") wirkt nach Eppinger, Mark und Wagner (1926), innerlich gegeben, bei alimentär hyperglykämisch gemachten sowie bei pankreaslosen Hunden blutdrucksenkend; ähnliche „vegetabilische Insuline" kommen in vielen Pflanzen vor. **Cortex Quercus** enthält eine andere Gerbsäure als das Tannin der Galläpfel und wird jetzt selten oder nie innerlich benutzt. *Semen Quercus* enthält etwa 37 % Stärke, 9 % Gerbsäure, 4 % fettes Öl, 8 % Zucker und außerdem den süßschmeckenden, mit dem Mannit verwandten Quercit; schwach gebrannt und wie Kaffee zubereitet sind Eicheln ein Volksmittel gegen Rachitis und Skrofulose. **Folia Uvae ursi,** die sich durch einen hohen Gerbstoffgehalt auszeichnen, verdanken ihre Wirksamkeit wahrscheinlich andern Körpern und sind bei den zweiwertigen Phenolen (S. 241) besprochen worden. Verschiedene, aus tropischen Ländern stammende, gerbsäurehaltige Extrakte oder eingetrocknete Pflanzensäfte finden jetzt im wesentlichen technische Anwendung; nur *Catechu* ist noch immer offizinell.

Noch besser als bei den obenerwähnten und ähnlichen Drogen erreicht man es, die Gerbsäure in wirksamer Form bis in die tieferen Abschnitte des Darmrohres zu bringen und zugleich eine Reizung des Magens zu vermeiden, wenn man sich der in neuester Zeit synthetisch hergestellten, unlöslichen Tanninverbindungen bedient, die sich im

Magen ganz indifferent verhalten, dagegen im Darm nach und nach zerlegt werden und freie Gerbsäure abgeben. Es ist die gleiche Idee auf das Tannin übertragen, die andern gepaarten Verbindungen, die sich erst im Darm auflösen sollen, zugrunde liegt, z. B. dem Salol und Kreosotkarbonat. Das zuerst dargestellte Präparat dieser Art ist das **Tannigen** oder Diacetyltannin (H. Meyer, 1894), das unberührt und unwirksam in dem sauer reagierenden Mageninhalt verweilt, aber im Darm in Essigsäure und freies Tannin zerlegt wird. Daß die Fäzes die Gerbsäurereaktion geben, zeigt, daß die Spaltung so langsam vor sich geht, daß Tannigen auf den Darm in seiner ganzen Länge einwirken kann. Dasselbe gilt vom **Tannalbin** (Gottlieb, 1896), einer Eiweißverbindung, die 50 % Tannin enthält und im Magensaft ziemlich unlöslich ist, aber in dem alkalisch reagierenden Darmsaft unter Mitwirkung des Pankreassaftes ihr Tannin abgibt. Beide Präparate haben viel Anwendung bei subakuten und chronischen Dünn- und Dickdarmkatarrhen gefunden, bei Durchfällen der verschiedensten Art, Säuglingsdiarrhöen eingeschlossen. — Nachahmungen von ähnlicher Zusammensetzung und Wirkung sind z. B. die Leimverbindung *Tannocoll*, ferner *Tannopin* und *Tannoform* (Verbindungen von Tannin mit Hexamethylentetramin und mit Formaldehyd) — alle gegen Diarrhöe empfohlen; das letzte, das den antiseptischen Formaldehyd einschließt, wird auch als Streupulver auf übelriechende Wunden gebraucht.

Präparate und Dosen.

Acidum tannicum, Galläpfelgerbsäure, Gallusgerbsäure, Tannin. Weißes oder hellgelbes Pulver, das sehr leicht in Wasser, Alkohol und Glyzerin mit saurer Reaktion und stark zusammenziehendem Geschmack löslich ist. *Innerl.* 0,05—0,5 mehrmals täglich in Pillen, Pulvern oder als Mixtur mit schleimigem oder aromatischem Vehikel. *Äußerl.* als Gurgelwasser und zur Inhalation 2%, zur Injektion in die Urethra 1—2%, in die Vagina 5%, als Klysma 1—2%, größere Darmirrigation $^1/_4$—$^1/_2$%, zu Pinselungen und Umschlägen 5—20%, in Suppositorien 0,5 Tannin mit 2,0 Ol. Cacao. Gegen Wundlaufen Tanninglyzerin (30%). Bestandteil von *Unguentum Plumbi tannici.*

Acidum gallicum, Gallussäure $C_6H_2(OH)_3COOH + H_2O$. Farblose oder gelbliche, in 85 Teilen Wasser lösliche Nadeln. *Innerl.* 0,05—0,5 dreimal tägl. in Pulvern oder Pillen. *Äußerl.* in 10—20proz. Salbe, als Mundwasser in gesättigter Lösung, wenig benutzt.

Gallae, Galläpfel, kirschgroße, graugrüne, oft warzige, sehr harte Auswüchse oder Geschwülste, die sich an den jüngeren Zweigen von Quercus lusitanica var. infectoria (östliche Mittelmeerländer) nach Stich der Gallwespe, Cynips gallae tinctoriae, die vermittelst eines Legstachels ihre Eier unter der Rinde anbringt, bilden. Die Galläpfel enthalten bis zu 70% Tannin.

Tinctura Gallarum, 20proz. Tinktur; selten benutzt, *äußerl.* zu Pinselungen.

Radix Ratanhiae. Braunrote, holzige, verzweigte Wurzel von Krameria triandra (Papilionaceae), Peru und Bolivia. *Innerl.* 0,5—1,5 mehrmals tägl. in Pulvern oder Pillen, oder als 10proz. Dekokt, 1 Eßlöffel viermal täglich.

Tinctura Ratanhiae; äußerl. zur Pinselung, als „Zahntinktur“ bei geschwollenem, leicht blutendem Zahnfleisch oder als Gurgelwasser, z. B.: Tr. Ratanhiae, Tr. Myrrhae aa. 15,0. 1/2 Teelöffel auf 1 Glas Wasser.

Fructus Myrtilli, getrocknete Heidelbeeren, von Vaccinium Myrtillus, Ericaceae. Trocken oder als Heidelbeersuppe bei Diarrhöe im Kindesalter.

Cortex Quercus, die glatte, glänzende Rinde, „Spiegelrinde“, der jungen Stämme und Äste der Eiche (Q. Robur). Selten *innerl.* als 10proz. Dekokt; überflüssig. Dasselbe gilt von:

Semen Quercus, „Eicheln“, die braunen Samen, die in zwei plankonvexe Hälften (Kotyledonenblätter) zerfallen, und in schwach geröstetem Zustand (*Semen Quercus tostum*) als „Eichelkaffee“ für schwächliche Kinder zubereitet werden.

Catechu, Catechu, in Indien bereiteter Extrakt von Ourouparia Gambir (Rubiaceae) oder Acacia Catechu (Mimosaceae). *Innerl.* selten 0,3—1,0 mehrmals tägl. *Tinctura Catechu, innerl.* 10—30 Tropfen pro dosi, *äußerl.* zu Zahntinkturen und Gurgelwasser.

Folia Juglandis, Walnußblätter, unpaarig gefiederte Blätter von Juglans regia (Juglandeae), Mittel- und Südeuropa. *Innerl.* als 10proz. Infus und *äußerl.* zu Umschlägen als volkstümliches Antiskrophulosum gebraucht.

Tannigenum, Acetylester des Tannins. Gelbgraues, geruch- und geschmackloses, in Wasser unlösliches Pulver. *Innerl.* 0,5, für Kinder 0,1—0,3 mehrmals tägl.

Tannalbinum, Tanninalbuminat. Hellgelbes, unlösliches Pulver ohne Geschmack. *Innerl.* 1,0 pro dosi, bis zu 6,0—8,0 pro die. Für Säuglinge 0,25—0,5 in Milch oder Schleimsuppe. *Glutanninum,* Tannin-Pflanzeneiweiß, *innerl.* 0,5—1,0 3—5mal tägl. (Diarrhöe).

Tannocollum, Tanninleimverbindung, grauweißes, schwerlösliches Pulver. *Innerl.* für Kinder 0,25—0,5, für Erwachsene 1,0 pro dosi.

Tannopinum und *Tannoformium,* s. unter Formaldehyd.

8. Vegetabilische Abführmittel.

Allgemeine Bemerkungen.

Abführmittel oder *Laxantia* sind Drogen oder Verbindungen, die in der Medizin dazu dienen, Darmentleerungen hervorzurufen. Sie sind wichtige Arzneimittel („qui bene purgat, bene curat“) und haben von alter Zeit her, wo sie in noch größerer Ausdehnung als jetzt angewandt wurden, viele Namen, die die verschiedenen Abstufungen in der Wirkung angeben. Die schwächeren heißen Aperitiva (öffnende), Lenitiva (mildernde), Laxantia (lösende), Eccoprotica (*κόπρος*, Exkremente), Cathartica (*καθαίρω*, ich reinige) oder Purgantia (reinigende) — im Gegensatz zu den stark wirkenden, die Drastika genannt werden. Die Einteilung ist jedoch etwas willkürlich, da die Wirkung einigermaßen von der Größe der Dosen abhängt; ein Mittel, das in kleinen Dosen einer der zuerst angeführten Bezeichnungen entspricht, kann in großen ein Drastikum werden.

Wirkungen. Die Abführmittel können nach ihrer Wirkungsweise in zwei große Gruppen eingeteilt werden, nämlich die abführenden Mineralsalze und die vegetabilischen Abführmittel, an welch letztere sich der Schwefel anschließt. Die Wirksamkeit der Mineralsalze beruht hauptsächlich auf ihrem eigentümlichen Verhalten zu Wasser, dagegen entleeren die vegetabilischen Abführmittel, die hier näher besprochen werden sollen, den Darm dadurch, daß sie *vermehrte Peristaltik* hervorrufen. Sie enthalten alle mehr oder weniger scharfe Substanzen, die auf die Darmwand einen Reiz ausüben, der mit lebhaften Bewegungen beantwortet wird. Diese Wirkung ist nicht spe-

Fig. 32. Schematische Darstellung der Angriffspunkte einiger auf den Darm wirkender Mittel. Sy. = N. sympathicus. Vag. = N. vagus. Sens. = sensitiver Nerv. Coel. = Gangl. coeliac. A. P. = Auerbachplexus. + bedeutet Erregung, ÷ bedeutet Hemmung.

Adrenalin erregt die sympathischen Nervenendigungen (Ruhigstellung des Darms). Pilocarpin und Physostigmin erregen die Vagusendigungen (Bewegung). Atropin erregt den Auerbachschen Plexus, lähmt dagegen die Vagusendigungen und kann demnach sowohl Bewegung wie Ruhe hervorrufen (vgl. S. 113). Die vegetabilischen Laxantien reizen die sensiblen Nerven der Schleimhaut und bewirken Bewegung, wesentlich vielleicht durch den eingezeichneten peripheren (hypothetischen) Reflexbogen P. R.

zifisch für die Laxantien, denn jede Reizung des Darmes löst Reflexbewegungen aus; so ist Diarrhöe, wie bekannt, ein regelmäßiges Symptom bei Vergiftungen mit ätzenden und reizenden Stoffen, aber als Abführmittel können diese nur benutzt werden, wenn die Wirkung einigermaßen mild ist und auf die Oberfläche der Schleimhaut beschränkt bleibt. Ob der Angriffspunkt stets ausschließlich in der Darmwand liegt, oder ob einzelne Stoffe gleichzeitig einen spezifischen

Einfluß auf entferntere, die Darmbewegung dirigierende Nervenapparate haben, ist eine offene Frage. Zugunsten einer Wirkung der letztgenannten Art hat man angeführt, daß eine Reihe von Mitteln, auch wenn sie subkutan injiziert werden, Entleerungen hervorrufen, aber dies kann auch darin seine Erklärung finden, daß sie in den Darm ausgeschieden werden. Vielfache Untersuchungen über das Schicksal der verschiedensten Körper im Organismus lehren, daß die Darmschleimhaut nicht nur als Resorptions- oder Sekretionsorgan dient, sondern daß sie auch in großer Ausdehnung die Ausscheidung fremder Verbindungen und Gifte übernimmt.

Die durch ein Laxans hervorgerufenen Entleerungen sind von lockrerer Konsistenz als die normalen; es ist das eine Folge der verstärkten Peristaltik im Dickdarm. Der Inhalt des Dünndarmes ist immer flüssig und leicht beweglich, im Dickdarm dagegen wird die Passage langsam; hier wird Wasser resorbiert, der flüssige Inhalt wird zu soliden Exkrementen eingedickt, und erst hier entstehen Widerstände, so daß der Transport der festen Massen kräftige Kontraktionen von seiten des Darmes erfordert. Der *Dickdarm* bildet daher den *wichtigsten Angriffspunkt* für die meisten Abführmittel. Wird der Aufenthalt in diesem Darmabschnitt abgekürzt, so wird die Eindickung verhindert, und die Entleerungen bekommen Ähnlichkeit mit Dünndarminhalt; sie werden halbfest oder ganz flüssig, enthalten 80—90% Wasser anstatt der 50% der normalen Exkremente und zugleich weit mehr Chlornatrium als diese, das aus der Galle, dem Pankreas- und Darmsaft stammt. Die Abführmittel lassen sich daher als Mittel definieren, die die Entleerung von Dünndarminhalt bewirken.

Neben der verhinderten Wasserresorption hat vermutlich auch eine *vermehrte Sekretion der Drüsen der Schleimhaut* Anteil an der flüssigen Beschaffenheit der Entleerungen. Etwas Bestimmtes weiß man darüber nicht. Viele Versuche mit Einführung von Laxantien in isolierte Darmschlingen haben wechselnde Resultate ergeben, oft rein negative, aber es ist doch wahrscheinlich, daß ein Reiz, der Peristaltik hervorruft, auch die Drüsentätigkeit steigert. Früher wurde die dünne Konsistenz auf andere Weise erklärt: man faßte den großen Wasserreichtum der Entleerungen als Folge einer serösen Transsudation oder Exsudation, eines Übertritts von Flüssigkeit aus dem Blute in den Darm auf. Es ist jetzt entschieden, daß etwas Derartiges unter gewöhnlichen Umständen nicht stattfindet; dazu ist die Darmreizung zu gering. Daß das Blut bei Diarrhöen ärmer an Wasser wird, ist kein Zeichen dafür, daß eine Ausscheidung stattfindet, sondern nur dafür, daß die normale Aufnahme aus dem Darminhalt nicht vor sich

gehen kann, wenn dieser durch starke Peristaltik rasch weggeschafft wird. Nur nach Drasticis sieht man eine wirkliche Entzündung gleich der, die blasenziehende Mittel auf der Haut hervorrufen, und dabei tritt möglicherweise eine seröse Exsudation auf, die dazu beitragen kann, die Entleerungen dünnflüssig zu machen. Reizt das Mittel sehr stark, so können sie auch Eiter und Blut enthalten.

Die *Schmerzen*, die fast immer die Wirkung der Abführmittel begleiten, sind zum Teil den starken Darmbewegungen, zum Teil der Schleimhautreizung zuzuschreiben; steigt letztere nach Drasticis bis zur Entzündung, so wird zugleich der Leib gegen Druck empfindlich. Weiter folgt aus der lokalreizenden Eigenschaft der Laxantien, daß sie *Hyperämie im Darm* und Blutfüllung im Mesenterialkreislauf hervorrufen. Ist der Reiz sehr stark, so pflanzt sich die Gefäßerweiterung auf die Beckenorgane, u. a. auf den Uterus und seine Adnexe, fort und kann zu reichlichen Menstrualblutungen oder bei Schwangerschaft vielleicht zu Abort Veranlassung geben.

Dem Verhalten der Abführmittel zur *Galle und Gallensekretion* hat man viel Aufmerksamkeit geschenkt. Je schneller der Transport von den höher gelegenen Darmabschnitten nach dem Mastdarm vor sich geht, um so mehr werden die Entleerungen von den charakteristischen Bestandteilen des Dünndarminhaltes aufweisen, u. a. also mehr Galle enthalten als normalerweise. Nach den früheren Anschauungen sollten mehrere Abführmittel, z. B. Rheum, Res. Jalapae und Aloë, auch die Gallensekretion verstärken, was nach neueren Untersuchungen nicht der Fall zu sein scheint. Eine gewisse Beziehung besteht indessen zwischen der Galle und der Wirksamkeit mehrerer Abführmittel, insofern als die Galle eine Rolle bei ihrer Löslichkeit oder ihrem Übergang aus unwirksamen in wirksame Verbindungen spielt. Dies gilt nach klinischen Erfahrungen für Rhabarber, Aloë, Jalapa und Podophyllin.

Aus Beobachtungen an Tieren oder Menschen mit Gallenfistel geht hervor, daß es nur wenig wirkliche *Cholagoga* gibt (vgl. Salicylsäure S. 256). — Irgendeine therapeutische Indikation für Cholagoga liegt übrigens kaum jemals vor. Der Druck, unter dem die Galle sezerniert wird, ist so niedrig, daß er mechanische Hindernisse, z. B. Gallensteine oder Krämpfe in den Ausführungsgängen, nicht zu überwinden vermag.

Da die Abführmittel in größtmöglicher Ausdehnung mit der Darmschleimhaut in Berührung kommen sollen, müssen sie *schwer resorbierbar* sein. Bei solchen Mitteln ist daher das sonst gerechtfertigte Bestreben, die natürlichen Drogen durch ihre wirksamen Bestandteile zu ersetzen, nicht am Platz. Letztere werden in reinem Zustande oft

so schnell resorbiert, daß die Wirkung auf den Darm gering ist, in den Blättern, Rinden, Wurzeln, eingetrockneten Pflanzensäften, Extrakten und ähnlichen Präparaten sind sie dagegen in Zellen eingeschlossen oder von Schleim, Gummi und andern kolloiden Stoffen begleitet, die sie einhüllen und gegen eine zu frühe Resorption schützen. Obgleich selber indifferent, können die kolloiden Stoffe auf diese Weise eine große Bedeutung für die Wirkung haben.

Eine Anzahl Abführmittel versetzen den ganzen Darm von oben bis unten in Peristaltik, während andere die in vielen Fällen vorzuziehende Eigenschaft haben, hauptsächlich auf den Dickdarm zu wirken. Der Unterschied läßt sich darauf zurückführen, daß einzelne Mittel schon von Anfang an lokalreizend sind (Krotonöl) oder es im Darm sehr bald werden (Rizinusöl), während andere an sich wenig aktiv sind und im Darm mit Hilfe von Galle, Fermenten oder der Alkalien des Darmsaftes nur langsam in wirksame Verbindungen übergeführt werden; man muß annehmen, daß die Menge dieser Verbindungen wächst, je längere Zeit vergeht, so daß sie im untersten Abschnitt des Darmrohres in größter Menge vorhanden sind. Dieser Unterschied ist, wie man bald sehen wird, von großer praktischer Bedeutung.

Therapeutische Anwendung. Die eingehende Behandlung dieses großen Kapitels gehört in die Lehrbücher der internen Therapie. Hier sollen nur die generellen Indikationen gegeben werden.

Abführmittel werden angewandt, um Peristaltik zu erregen, wo sie aus einem oder dem andern Grunde stockt oder ungenügend ist, also bei *akuter und chronischer Obstipation.* Es ist eine gute Regel, bei letzterer die Laxantien als Notbehelf zu betrachten, denn sie stellen nur eine symptomatische Behandlung dar, die im Wert weit hinter der kausalen zurücksteht. Die chronische Obstipation ist meist eine Zivilisationskrankheit, bedingt durch eine Lebensweise, die sich allzu weit von der natürlichen entfernt hat. Die Behandlung hat sich daher zunächst darauf zu richten, nach Möglichkeit durch Muskelarbeit, Gymnastik, Massage, diätetische Vorschriften, wie voluminöse Nahrung, Fruchtspeisen usw., Abhilfe zu schaffen. Oft lassen sich indessen diese Verhaltungsmaßregeln nicht ins Werk setzen, oder sie sind fruchtlos, weil der Schaden zu alt ist; dann muß also der jahrelange, beständige Gebrauch von Abführmitteln beginnen, und nach Verlauf einiger Zeit werden sie unentbehrlich, da die Obstipation, namentlich bei älteren nicht arbeitenden Frauen, sich nicht selten so entwickelt, daß spontane Defäkation so gut wie gar nicht mehr vorkommt. Unter solchen Umständen wendet man die auf den Dickdarm wirkenden Mittel an — welches diese sind, wird aus den unten

folgenden Beschreibungen hervorgehen —, weil dort die Stagnation stattfindet, und weil die Mittel, die den ganzen Darm gleichmäßig beeinflussen und darum gut für die akute Verstopfung passen, auf die Dauer der Ernährung schaden würden. Die Resorption der Nahrungsstoffe im Dünndarm wird nämlich unvollständig, wenn der Inhalt ihn in zu großer Eile passiert (darin liegt die Bedeutung von Laxantien als Unterstützungsmittel bei Abmagerungskuren). Man beginnt immer mit möglichst kleinen Mengen und wird oft erfahren, daß Dosen, die weit kleiner sind als die, die gewöhnlich als „abführende Dosis" bezeichnet wird, genügen können, um einer geschwächten Peristaltik die nötige Hilfe zu leisten. Manchmal kann ein und dasselbe Mittel, z. B. Rheum, jahrelang befriedigend wirken, aber weit häufiger sieht man, daß die Darmschleimhaut allmählich gegen den immer gleich bleibenden Reiz abgestumpft wird, während ein anderer sich wirksam erweist. Es wird also ein Wechsel notwendig, oder man kann, im Gegensatz zu dem sonst empfehlenswerten Prinzip, nicht viele Arzneimittel zusammenzuhäufen, mit Vorteil Pillen u. dgl. verordnen, die kleinere Mengen verschiedener Laxantien enthalten. Die Popularität der vielen, höchst kompliziert zusammengesetzten Arcana zeigt den Nutzen dieses Verfahrens. Vielleicht macht sich hierbei auch die gegenseitige Potenzierung der Wirkung der Mittel geltend, wenn diese verschiedene Angriffspunkte in der Darmwand haben. Zusatz von etwas Extract. Strychni oder Extract. Belladonnae scheint die Wirkung der Abführmittel zu steigern.

Eine andere Hauptindikation für Laxantien geben Zustände ab, wo es gilt, *schädlichen Darminhalt*, wie Gifte, Eingeweidewürmer, alte harte Fäkalklumpen, Nahrungsmittel, die abnorme Zersetzung erfahren, zu entfernen. Ist, wie es oft der Fall sein wird, gleichzeitig Diarrhöe vorhanden, so bildet das keine Kontraindikation gegen den Gebrauch von Abführmitteln; bekanntlich wird die Behandlung von Kinderdiarrhöen oder Sommerdiarrhöen gewöhnlich mit einem Laxans eingeleitet. Unter diesen Umständen sind die Mittel, die auf den ganzen Darm einwirken und so eine gründliche Reinigung besorgen, am Platz. Da der Darm dabei häufig gleichzeitig katarrhalisch entzündet ist, dürfen die angewandten Mittel so wenig als möglich reizen. Diese beiden Bedingungen erfüllen Ol. Ricini und die abführenden Mineralsalze am besten.

Früher wurden bei Hydrops und Exsudaten Drastika in großer Ausdehnung als „austrocknende" und *resorptionsbefördernde* Mittel benutzt; jetzt sind sie durch die Diuretika ersetzt worden. Die laxierende Behandlung ist angreifend, und der Flüssigkeitsverlust durch den Darm (der hauptsächlich einer verhinderten Wasserresorption

zuzuschreiben ist) wird oft durch Einschränkung der Diurese neutralisiert.

Bei *Hyperämie und Entzündung in entfernten Organen* z. B. bei Augenkrankheiten, Meningitis, Hirnkongestion, werden zuweilen Abführmittel zur Ableitung auf den Darm verordnet. Auch die Behandlung von *fieberhaften Krankheiten* wird häufig mit Darmentleerung eingeleitet.

Kontraindiziert sind namentlich die Drastika bei *akuten Entzündungen im Darm oder in seiner Nachbarschaft* (*Peritoneum*), da lebhafte Peristaltik eine begrenzte Entzündung zu einer diffusen machen kann. Während der *Menstruation* gibt man am besten keine Laxantien, bei Neigung zu *uterinen Blutungen* und während der letzten Schwangerschaftsmonate nur die milderen Mittel; speziell sind diejenigen zu vermeiden, die eine starke Blutüberfüllung der Beckenorgane und damit die Gefahr von Blutungen oder Abort hervorrufen (Aloë). Neigung zu Durchfällen, allgemeine Schwäche, Anämie und hohes Alter gebieten Vorsicht und lassen nur den Gebrauch der am wenigsten eingreifenden Mittel wie Ol. Ricini oder Rheum zu. Bei Hämorrhoiden wendet man ebenfalls milde Abführmittel an und vermeidet die, welche starken Blutzufluß zum Dickdarm veranlassen.

Die vegetabilischen Abführmittel lassen sich in drei Gruppen einteilen. Die erste umfaßt fette Öle, die zweite Mittel, welche Anthracenderivate enthalten, die zum Teil selber indifferent sind, aber im Darm wirksame Verbindungen liefern, die dritte verschiedene Pflanzenprodukte, deren wirksame Bestandteile Substanzen sind (oft harzartige Säuren), die nicht nur Peristaltik, sondern in größeren Dosen auch Entzündung des Darmes hervorrufen (Drastika). *Dieser chemischen Einteilung entspricht in großen Zügen die pharmakologische Wirkung, insofern die Anthracenderivate Dickdarmmittel sind, während die fetten Öle und die Drastika schon im Dünndarm lebhafte Bewegung hervorrufen.*

Rizinusöl und Krotonöl.

Rizinusöl besteht hauptsächlich aus dem Triglycerid der *Rizinolsäure*, einer eigentümlichen, ungesättigten Fettsäure, die den wirksamen Bestandteil darstellt. Sie eignet sich aber nicht zum praktischen Gebrauch, da sie einen noch unangenehmeren Geruch und Geschmack hat und leichter Übelkeit erregt als das Rizinusöl. Das Öl selber, d. h. das unzerlegte Glycerid, ist ganz unwirksam und wirkt erst abführend, wenn es im Darm von der Galle und dem fettspaltenden

Ferment des Pankreassaftes teilweise zu Glyzerin und freier Säure verseift ist. Das übrigbleibende, unverseifte Öl unterstützt mechanisch die Wirkung, indem es die Darmwand und harte Fäkalmassen glatt macht.

Rizinusöl nimmt einen hervorragenden Platz unter den Abführmitteln ein, weil es mit der sicheren Wirkung die Eigenschaft, wenig zu reizen und nur unbedeutende Hyperämie hervorzurufen, vereint. Es ist daher auch bei Entzündungen im Darm anwendbar und ist das am wenigsten bedenkliche Mittel bei Zuständen, wo die Zweckmäßigkeit oder Zulässigkeit von Abführmitteln streitig ist. 1—2 Eßlöffel bewirken im Laufe einiger Stunden breiige Entleerungen, ohne oder unter unbedeutenden Schmerzen. Da die Verseifung ihren Anfang nimmt sowie das Öl mit dem Pankreassaft in Berührung kommt, so beginnt die Wirkung schon in den obersten Abschnitten des Darmes. Bei wismutgefütterten Tieren sieht man im Röntgenbild eine ganz außerordentliche Zunahme der Pendelbewegungen, durch welche die Nahrung auf das lebhafteste hin- und hergetrieben wird. Außerdem wird die Peristaltik sehr beschleunigt und dadurch die Passage der Nahrungsmittel durch Jejunum und Ileum beträchtlich abgekürzt (Magnus). Ol. Ricini ist daher ein sehr zweckmäßiges Mittel bei *gewöhnlicher akuter Obstipation*, bei *Vergiftungen*, gröberen *Diätfehlern* und ähnlichen Fällen, wo eine gründliche Entleerung wünschenswert ist. Aus demselben Grunde ist es das meistbenutzte Laxans bei *akuten Diarrhöen*, die durch abnormen Darminhalt verursacht sind, und bei den mit *Obstipation wechselnden chronischen Durchfällen*, die ihren Ursprung in einer durch alte Kotmassen verursachten Reizung des Darmes haben. Auch per rectum wirkt Rizinusöl abführend und erhöht die Wirkung von Klistieren, denen es zugesetzt wird.

Auch bei *chronischer Obstipation* wird Ol. Ricini angewandt, aber nur in kleinen Dosen (teelöffelweise). Die sonst üblichen Dosen sind unzweckmäßig, da ihr ständiger Gebrauch Dyspepsie erzeugt und den Appetit beeinträchtigt.

Rizinusöl ist Bestandteil vieler „Haaröle"; es verleiht dem Haar Glanz.

Krotonöl enthält Glyceride verschiedener Fettsäuren und ein entzündungserregendes Harz. Es wirkt infolgedessen schon im unverseiften Zustand sehr stark reizend, und erzeugt, in die Haut eingerieben, Rötung, Ödem, Blasen und schließlich Pusteln, bei subkutaner Injektion phlegmonöse Entzündung mit bakterienfreiem Eiter (aseptische Injektion vorausgesetzt).

Krotonöl ist das stärkste aller Abführmittel. $^1/_2$—1 Tropfen ruft langanhaltendes Brennen in Mund und Rachen hervor, analoge

Symptome von seiten des Magens, oft Übelkeit und nach $^1/_2$—2—3 Stunden erst feste, dann mehrere flüssige Entleerungen. Letale Dosen (etwa 20 Tropfen) bewirken starke Darmentzündung, choleraähnliche Durchfälle und Kollaps.

Krotonöl ist ein sehr selten angewandtes Laxans, das nur bei der *hartnäckigsten Obstipation* verordnet wird, wenn alle anderen Mittel versagen; u. a. wird es bei Bleikolik empfohlen. Der äußerliche Gebrauch als Hautreizmittel ist aufgegeben.

Präparate und Dosen.

Oleum Ricini, ,,amerikanisches Öl", ,,Kastoröl". Farbloses oder schwach gelbes, dickflüssiges, widerlich schmeckendes Öl, gewonnen durch Auspressen der Samen von Ricinus communis, einer Euphorbiacee, die in den tropischen Gegenden von Asien und Afrika heimisch ist und im großen in Südeuropa, namentlich in Italien, kultiviert wird. In unseren Breitengraden wird Rizinus, ,,Palma Christi", als Zierpflanze gehegt. *Innerl.* 1—2 Eßlöffel, für Säuglinge 1 Teelöffel. Wird am besten in weichen Gelatinekapseln genommen oder schwach erwärmt, da es dann dünnflüssig wird und rascher hinuntergleitet als in kaltem Zustand. Die verschiedenen Emulsionen, die empfohlen werden, schmecken nicht viel besser als das reine Öl und scheinen weniger sicher zu wirken, vielleicht, weil das Öl in der fein verteilten Form resorbiert wird. *Äußerl.* als Haaröl mit gleichen Teilen (oder mehr) Spiritus gemischt.

Oleum Crotonis. Gelbbraunes, erst mild, später brennend schmeckendes Öl aus den Samen von Croton Tiglium (Euphorbiaceae), Ostindien. *Innerl.* $^1/_2$—1 Tropfen oder 0,025—**0,05**. In den äußerst seltenen Fällen, wo Krotonöl angewandt wird, muß es in einem anderen fetten Öl, z. B. Rizinusöl oder Olivenöl, genommen werden, um den Magen zu schonen.

Anhang. Nach Auspressung des fetten Öls bleibt in den Rizinussamen **Ricin** zurück, eine Substanz von höchst eigenartigen und giftigen Wirkungen. Nach intravenöser Injektion von ungeheuer kleinen Mengen (die tödliche Dosis von dem reinsten bisher dargestellten Präparat beträgt bei Kaninchen $^1/_{10\,000}$ mg pro Kilo Körpergewicht) vergeht zunächst ein Latenzstadium, wo an den Versuchstieren äußerlich nichts Abnormes zu bemerken ist; nur fangen sie, wie auch nach einzelnen Bakteriengiften, gleich an, an Körpergewicht zu verlieren, obgleich die Temperatur nicht erhöht ist. Erst nach einem oder mehreren Tagen stellt sich eine rapide Lähmung des vasomotorischen Zentrums und der Atmung ein, und der Tod erfolgt nach Durchfällen und Krämpfen unter unregelmäßiger, aussetzender Atmung und beständig fallendem Blutdruck. Bisher sind alle Versuche, das Ricin in unzweifelhaft reinem Zustande herzustellen, vergebens gewesen. Es geht nicht in Rizinusöl über und hat keine therapeutische Bedeutung, erheischt aber aus anderen Gründen großes Interesse. Es gehört nämlich offenbar zu derselben Klasse von Körpern, wie sie im tierischen Organismus von verschiedenen pathogenen Bakterien produziert werden, und wurde als leicht zugängliches Material im Jahre 1891 von Ehrlich zu Untersuchungen benutzt, die für die moderne Immunitätslehre und Serumtherapie grundlegende Bedeutung erlangt haben. Das Hauptresultat dieser wichtigen Untersuchungen ist, daß Tiere (weiße Mäuse und Kaninchen) bald gegen Ricin immun werden, wenn sie täglich kleine, nicht letale Mengen erhalten, und daß die Immunität bei geeigneter Dosierung in einer sehr charakteristischen

Weise eintritt. Die ersten 4—5 Tage ist kaum etwas von einer erhöhten Toleranz zu spüren, aber ungefähr den 6. Tag stellt sie sich mit einer Plötzlichkeit ein, die unwillkürlich zu einem Vergleich mit dem kritischen Umschlag bei einzelnen Infektionskrankheiten, z. B. Pneumonie, drängt und zu dem Gedanken führt, daß dabei ein ähnlicher Prozeß, eine kritisch eintretende Immunität, im Spiele sei. Wird die Behandlung mit immer steigenden Ricindosen fortgesetzt, so können die Versuchstiere zu einer sehr hohen Immunitätsstufe gebracht werden, Kaninchen z. B. bis zum Immunitätsgrad 5000, d. h. sie werden nicht getötet von einer Dosis, die 5000 mal so groß ist, wie die für nicht ricinbehandelte Tiere letale Dosis. Die Immunität hält sich lange, jedenfalls $^1/_2$ Jahr, sofern sie weit vorgeschritten war. Sie beruht auf der Bildung eines großen Überschusses von „Antiricin" und kann durch Seruminjektionen von Tier zu Tier übertragen werden. Die Ricinimmunität schützt nur gegen Ricin, nicht gegen andere ähnliche Pflanzengifte, z. B. Abrin. Die Analogie mit den Toxinen und Antitoxinen der Infektionskrankheiten ist also vollkommen.

In den Krotonsamen findet sich ein mit dem Ricin verwandtes, aber schwächer wirkendes Gift, *Crotin*. Eine ähnliche Substanz ist das aus den Samen von Abrus precatorius (Papilionaceae) dargestellte *Abrin*, womit man Tiere, ebenso wie mit Ricin, immunisieren kann. Ins Auge gebracht verursacht es eine akute Entzündung, die „Jequirity-Ophthalmie", nach deren Ablauf man Besserung von chronischen Granulationen und Aufhellung von Hornhauttrübungen beobachtet hat. Neuerdings verwendet man mit den gleichen Indikationen einen unter dem Namen *Jequiritol* in den Handel gebrachten Extrakt, der durch Tierversuche auf eine bestimmte Stärke eingestellt ist. Tränensackeiterungen und geschwürige Hornhautprozesse, die sich leicht beim Gebrauch des Mittels einstellen, fordern zu großer Vorsicht bei der Anwendung auf. Über die besondere Dosierung und Anwendungsweise siehe Lehrbücher der Augenheilkunde. *Jequiritolserum*, das durch Immunisierung von Tieren mit Abrin gewonnen wird, hebt die Wirkung des Jequiritols auf.

Gruppe der Anthracenderivate.

Rheum, *Frangula*, *Senna* und *Aloë* bilden eine eigene, wohlbegrenzte Gruppe von Abführmitteln, die dadurch charakterisiert sind, daß ihre wirksamen Bestandteile Derivate des Anthracens sind, eines Kohlenwasserstoffes, der sich in reichlichen Mengen im Steinkohlenteer findet. Nach den Untersuchungen von Tschirsch und seinen Schülern sind diese Anthracenderivate Oxymethylanthrachinone. Sie kommen teils im freien Zustande, hauptsächlich aber an Zuckerarten gebunden vor, also als Glykoside, die selbst nicht abführend wirken, aber im Darmsaft nach und nach gespalten werden, so daß die wirksamen Verbindungen allmählich frei werden. Am häufigsten treten auf *Emodin* (Trioxymethylanthrachinon) und *Chrysophansäure* (Dioxymethylanthrachinon).

Über die Wirkung dieser Gruppe von Abführmitteln ist allgemein zu sagen, daß sie, was Wirksamkeit und Reizung des Darmkanals anlangt, zwischen dem Rizinusöl und den drastischen Mitteln stehen.

Da die aktiven Substanzen allmählich frei gemacht werden und die Wirkung sich infolgedessen am stärksten in den untersten Darmabschnitten äußert, eignen sie sich besonders zur Behandlung der chronischen Obstipation. Im übrigen hat jedes Mittel seine Eigentümlichkeiten, bedingt durch verschiedene Substanzen, die die wirksamen Stoffe begleiten, und durch die speziellen Anthracenderivate, die es enthält. Die Zahl der letzteren ist sehr groß; allein vom Trioxylmethylanthrachinon oder Emodin sind 15 isomere Formen möglich.

Folgende Formeln geben eine Übersicht über die obenerwähnten chemischen Verbindungen:

```
    CH   CH   CH
HC/  \C/  \C/  \CH
  |    |    |    |
HC\  /C\  /C\  /CH
    CH   CH   CH
```

Anthracen, $C_{14}H_{10}$.

```
    CH   CO   CH
HC/  \C/  \C/  \CH
  |    |    |    |
HC\  /C\  /C\  /CH
    CH   CO   CH
```

Anthrachinon, $C_{14}H_8O_2$.

```
 C(CH3) CH  (OH)
HC/  \C/  \C/  \CH
  |    |    |    |
HC\  /C\  /C\  /CH
    CH   CO  C(OH)
```

Dioxymethylanthrachinon.
Chrysophansäure, $C_{15}H_{10}O_4$.

```
 C(CH3) CO  C(OH)
HC/  \C/  \C/  \CH
  |    |    |    |
HC\  /C\  /C\  /CH
 C(OH)  CO  C(OH)
```

Trioxymethylanthrachinon.
Emodin, $C_{15}H_{10}O_5$.

Rhizoma Rhei. Rhabarber enthält eine in Glykosidform gebundene Gerbsäure (Rheumgerbsäure), freie Oxymethylanthrachinone sowie die Glykoside, aus denen diese entstehen, und außerdem in großen Mengen Calciumoxalat.

Diese Kombination einer adstringierenden Substanz mit laxierenden Stoffen läßt die Wirkung je nach der Größe der Dosen verschieden ausfallen. In kleinen Dosen macht sich nur die Gerbsäure geltend; sie wirken daher sekretionsbeschränkend und verstopfend und finden Anwendung bei Magen- und Darmkatarrhen, die mit *Durchfällen* verbunden sind, *namentlich bei Kindern.* In größeren Dosen ist Rheum dagegen ein mildes Laxans, das nach 6—10 Stunden ohne oder unter leichten Kolikschmerzen breiige Entleerungen hervorruft und sich wegen seiner milden Wirkung gut für Kinder, geschwächte Individuen, Anämische und Rekonvaleszenten eignet. Bei *chronischer Obstipation* kann Rheum jahrelang wirksam sein; doch soll die Wirkung häufiger als bei anderen Abführmitteln von Obstipation gefolgt sein, woran wahrscheinlich die Gerbsäure schuld ist.

Der Urin nimmt, da die Chrysophansäure leicht resorbiert und unverändert durch die Nieren ausgeschieden wird, nach dem Gebrauch

von Rheum eine gesättigte gelbe oder gelbbraune, beinahe ikterische Farbe an, die bei Zusatz von Alkalien in Rot übergeht. Derselbe Farbstoff geht auch in die Milch über und macht sie schwach abführend.

Cortex Frangulae und **Cortex Rhamni Purshianae.** *Frangularinde* enthält in reichlicher Menge anthrachinongebende Glykoside, die zum Teil wenig bekannt sind.

Während des Trocknens und Aufbewahrens der Rinde gehen chemische Veränderungen vor sich, die von Bedeutung sind. Die frische Rinde wirkt stärker laxierend als die alte und erzeugt oft Übelbefinden, Übelkeit und Erbrechen, Nebenwirkungen, die also einem Stoff zuzuschreiben sind, der mit der Zeit verändert oder zerlegt wird. Mehrere Pharmakopöen verlangen daher, daß Frangularinde mindestens ein Jahr lang aufbewahrt werden soll, ehe sie in Gebrauch genommen wird. Die Substanz, die die unangenehmen Nebenwirkungen hervorruft, kann auch durch kurzes Erhitzen auf 100° zerstört werden. Die Wirkung der gelagerten Frangularinde ist mild und scheint bei langem Gebrauch kaum abzunehmen.

Die in Amerika schon lange, in Europa erst seit den letzten 50 Jahren viel benutzte *Sagradarinde* enthält ähnliche Bestandteile wie die Frangularinde. In Form verschiedener Extrakte ist Sagradarinde ein zweckmäßiges und viel benutztes Mittel bei *chronischer Obstipation.*

Auch in den *Fructus Rhamni catharticae, Kreuzdornbeeren,* kommen abführende Glykoside vor.

Folia Sennae. Die Sennablätter enthalten Glykoside von ähnlicher Natur wie die in Rheum und Frangula vorkommenden, kleine Mengen eines Emodins, das mit dem Aloëemodin identisch ist, und einen gelben Farbstoff, der in den Urin übergeht und identisch oder isomer mit der Chrysophansäure zu sein scheint. Fol. Sennae stehen den Drasticis etwas näher als die oben besprochenen Drogen. Die Wirkung tritt nach mittleren Dosen (1—2 g) nach etwa 6 Stunden ein und ist einigermaßen mild, oft jedoch auch von Schmerzen begleitet. Größere Dosen (z. B. 4—5 g) bewirken wiederholte Entleerungen, die ersten halbfest, die späteren flüssig. Untersuchungen, die man in der beim Rizinusöl erwähnten Weise vorgenommen hat (Wismutfütterung und Röntgendurchleuchtung), stempeln die Sennesblätter zu einem ausgesprochenen Dickdarmmittel. Sowohl bei Tieren wie beim Menschen (Magnus, Stierlin) werden die Magen- und Dünndarmbewegungen nicht wesentlich verändert, aber sobald der Inhalt die Valvula Bauhini passiert hat, eilt der Wismutschatten mit großer Hast durch das Kolon. Wegen ihrer kräftigen Wirkung sind Fol. Sennae ein viel benutztes und sehr sicheres Mittel bei *akuter Obstipation,* weniger geeignet sind

sie bei *chronischer Verstopfung* und kontraindiziert, wo eine stärkere Darmreizung vorhanden ist.

Aloë ist ein sehr altes und angesehenes Arzneimittel, dessen Chemie ein sehr umfangreiches, an Widersprüchen reiches Kapitel bildet. Nach den neuesten Untersuchungen von Leger, Tschirch u. a. enthalten die offizinelle Kap-Aloë und eine Anzahl andere Aloësorten die kristallisierbaren Aloïne, die bei Spaltung Zucker und Emodin (vielleicht noch andere Anthrachinonderivate) liefern, und außerdem in reichlicher Menge amorphe, in reinem Zustand nicht isolierte Glykoside von ähnlicher Zusammensetzung. Das Aloïn der Kap-Aloë wirkt abführend in Dosen von 0,2 g, auch bei subkutaner Injektion, aber, wie oben bemerkt (S. 315), offenbar nur, weil es in den Darm ausgeschieden wird, wo es nach subkutaner Injektion bei Menschen, Hunden und Katzen stets nachgewiesen werden kann. Bei Kaninchen wird es im Urin ausgeschieden und wirkt nicht abführend, sondern erzeugt eine tödliche Nephritis. Aloïn wirkt rascher, wenn es mit Alkalien oder Metallverbindungen, die seine Spaltung befördern (Eisensalze), gegeben wird, und ferner scheint, jedenfalls beim Menschen, die Anwesenheit von Galle für das Zustandekommen der Wirkung notwendig zu sein. Es wird berichtet, daß man bei Ikterus, solange die Entleerungen tonfarbig sind, enorme Dosen Aloë ohne Resultat geben könne.

In Dosen von 0,2—0,5 g erzeugt Aloë nach 8—12 Stunden halbfeste Entleerung ohne oder bei nur geringem Schmerz und ohne nachfolgende Neigung zu Verstopfung. Es ist ein zweckmäßiges Mittel bei *chronischer Obstipation*, da keine Gewöhnung stattfindet; die Wirkung wird im wesentlichen in den Dickdarm verlegt. Zur Bekämpfung sehr hartnäckiger akuter Obstipation ist Aloë nicht geeignet, weil die dazu nötigen größeren Dosen vor andern Laxantien Blutüberfüllung in Darm und Beckenorganen herbeiführen. Daher kann Aloë auch als *Emmenagogum* verwendet werden, ist aber kontraindiziert bei Hämorrhoiden, bei Neigung zu Genitalblutungen sowie während der Menstruation und darf während der Schwangerschaft nur mit großer Vorsicht gebraucht werden.

In kleinen Dosen wirkt Aloë nach den Anschauungen vieler als Amarum und wird oft bei *Chlorose* und *Anämie zusammen mit Eisen* gegeben und ferner bei *Dyspepsie* und *chronischem Magenkatarrh*.

Präparate und Dosen.

Rhizoma Rhei, Rhabarberwurzel, von Rheum officinale, var. Tanguticum (Polygonaceae) in der Mongolei, China und Tibet. Schwere, geschälte, unregelmäßig geformte, oft gespaltene Stücken, die auf der Bruchfläche eine rötliche Marmorierung zeigen. Knirscht beim Kauen (Kristalle von Calciumoxalat).

Innerl.: stopfende Dosis, 0,05—0,5, abführende 1,0—3,0 oder $^1/_2$—1 Teelöffel der geschabten Wurzel.

Extractum Rhei, trockener, wässerig-spirituöser Extrakt. *Innerl.:* 0,05—0,2 wirkt verstopfend, 0,5—2,0 abführend. Wird in Pillen verordnet.

Extractum Rhei compositum besteht aus Extract. Rhei, Extract. Aloës, Res. Jalapae und Sapo medicatus. *Innerl.* bei habitueller Obstipation in Dosen von 0,2—0,5 am Abend (2—5 Pillen zu 0,1).

Tinctura Rhei aquosa, Infusum Rhei alcalinum, innerl. teelöffelweise als Digestivum, eßlöffelweise als Abführmittel.

Tinctura Rhei vinosa, Vinum Rhei compositum, innerl. 1 Teelöffel bis 1 Kinderlöffel als Digestivum.

Sirupus Rhei — teelöffelweise bei Kindern als Abführmittel.

Pulvis Magnesiae cum Rheo, gleiche Teile Rheum, Magnes. carbonic. und Elaeosacchar. Foeniculi bilden das bekannte „Kinderpulver"; viel benutztes Laxans für Kinder, $^1/_2$—1 Teelöffel.

Cortex Frangulae, Frangularinde, von Rhamnus Frangula (Rhamnaceae) Europa. Röhrenförmige Rindenstücke, an den quergestellten weißen Korkwarzen der Oberfläche kenntlich; der Bast ist hochgelb. *Innerl.* in 10proz. Dekokt, eßlöffelweise bis zur Wirkung.

Extractum Frangulae fluidum. Innerl. $^1/_2$—1 Teelöffel 2—3mal täglich bei chronischer Obstipation.

Cortex Rhamni Purshianae, Cascara-Sagrada-Rinde, von Rhamnus Purshiana, Nordamerika. Gleicht der Frangularinde. ist aber in allen Teilen gröber.

Extractum Rhamni Purshianae fluidum, Extractum Cascarae Sagradae fluidum. *Innerl.* $^1/_2$—1 Teelöffel 2—3mal täglich.

Vinum Sagradae; beliebtes Präparat des Handels; *innerl.* 1 Teelöffel 2—3mal täglich.

Regulinum, Gemisch von Sagradaextrakt (25%) mit Agar-Agar (s. S. 268), das den Stuhl reichlicher und wasserreicher machen soll. *Innerl.* tee- bis eßlöffelweise.

Peristaltinum, wasserlösliches Glykosidgemisch aus Cort. Rhamni Purshian. Tabletten zu 0,05; *innerl.* 1—3 Tabl. täglich.

Fructus Rhamni catharticae, Kreuzdornbeeren. Glänzendschwarze Früchte von Rhamnus cathartica, Europa. *Sirupus Rhamni catharticae. Innerl.* als Abführmittel 1—2 Eßlöffel bei Erwachsenen, 1—2 Teelöffel bei Kindern.

Folia Sennae, Sennablätter, Sennesblätter. Schief lanzettförmige, glatte, blaugrüne Blättchen der Papilionaceen Cassia acutifolia (alexandrinische Senna), die sich von Ägypten und Arabien her über große Teile von Zentralafrika ausbreitet, und Cassia angustifolia (ostindische Senna, Tinnevelly-Senna), in Arabien und Ostindien heimisch. Die gewöhnliche *innerl.* Dosis ist 1,0—2,0 bis zu 4,0. Oft als Infus 4,0 : 100,0 angewandt, wovon zunächst die Hälfte eingenommen wird, die andere Hälfte nur, wenn die erste keine Wirkung hat. Die Wirkung wird durch Hinzufügen anderer Laxantien verstärkt im:

Infusum Sennae compositum, Wiener Trank, enthält außer 10% Senna Seignettesalz und Manna. Kräftiges Laxans, *innerl.* 1—2 Eßlöffel aller 2 Stunden bis zur Wirkung.

Electuarium Sennae, Latwerge, enthält Senna und Tamarindenmus. *Innerl.* teelöffelweise als Laxans für Kinder.

Sirupus Sennae, Sennasirup; brauner Sirup, der Senna und Fruct. Foeniculi enthält. Mildes Laxans, verwendbar bei Säuglingen (1 Teelöffel), bei älteren Kindern (1 Kinderlöffel) und bei Erwachsenen (1 Eßlöffel).

Pulvis Liquiritae compositus, „Kurellas Brustpulver"; eine Mischung von Fol. Sennae, Rad. Liquirit., Sulf. depurat., Fruct. Foenic. und weißem Zucker. *Innerl.* 1 Teelöffel bis 1 Kinderlöffel.

Species laxantes, abführender Tee, enthält Fol. Sennae, Kal. tartaric., Acid. tartaric. und aromatische Drogen. *Innerl.* 1 Kinderlöffel auf eine Tasse kochendes Wasser; muß wie gewöhnlicher Tee ziehen.

Sennatinum, dunkle, klare Flüssigkeit, die wirksamen Bestandteile der Sennablätter enthaltend. *Subkutan* und *intramuskulär* 2 ccm pro dosi.

Aloë. Der eingedickte Saft der Blätter von vielen in den Tropen wachsenden Aloëarten (Liliaceae). Dunkelbraune, auf der Bruchfläche glasglänzende, spröde Stücke, die ein gelbgrünes Pulver liefern. Der Geruch ist stark und unangenehm und der Geschmack sehr bitter. *Innerl.* als Stomachikum 0,01 bis 0,03 dreimal tägl., als Laxans bei habitueller Obstipation 0,1—0,4 in Pillen zu 0,1, die abends in einer Anzahl genommen werden, womit man im Laufe des nächsten Tages die gewünschte Wirkung erzielt. Selbst kleine Dosen können manchmal Durchfälle hervorrufen. Bei Chlorose wird oft Eisen mit Aloë kombiniert, um die sonst häufig eintretende Verstopfung zu verhindern, z. B. Blaudsche Pillen mit 0,005—0,01 Aloe in jeder Pille.

Extractum Aloës, trockener, wässeriger Extrakt. Ungefähr doppelt so wirksam wie Aloë, wonach die Dosen einzurichten sind. Bestandteil des

Extractum Rhei compositum (s. oben).

Tinctura Aloës; innerl. als Stomachikum 5—20 Tropfen, sehr bitter schmeckend und selten gebraucht.

Tinctura Aloës composita. „Elixir ad longam vitam", „Lebensessenz" (Aloë, Rhiz. Rhei, Rad. Gentianae, Rhiz. Zedoariae, Crocus). *Innerl.* $^1/_2$—1 Teelöffel mehrmals tägl. als Amarum.

Pilulae aloëticae ferratae (Aloë und Ferrosulfat). *Innerl.* 1—5 Pillen abends, als Laxans.

Synthetische Abführmittel. Nachdem man erkannt hat, daß Oxymethylanthrachinone oder Glykoside, die im Darm solche Substanzen abgeben, die wirksamen Bestandteile in Rheum, Frangula usw. sind, hat man in den letzten Jahren zahlreiche synthetische Verbindungen ähnlicher Natur auf laxierende Wirkung untersucht und dabei positive Resultate erzielt. Solche Mittel sind *Purgatin* (oder Purgatol), ein Trioxyanthrachinondiacetat und *Exodin,* ein Gemisch verschiedener Methyläther des Diacetylhexaoxyanthrachinons, beides gelbe, unlösliche Pulver, die in Dosen von 0,5—1,0—2,0 gegeben werden. Ferner *Istizin,* ein Dioxyanthrachinon, ein orangegelbes, unlösliches Pulver; wird als gut wirksam empfohlen in Dosen von 0,15—0,6.

Jalapin, Colocynthin und Podophyllin.

Jalapenwurzel, Koloquinthen, Gutti und *Podophyllin* sind kräftige, mit Ausnahme des letztgenannten raschwirkende, in größeren Dosen drastische Abführmittel, deren wirksame Bestandteile Säureanhydride und Glykoside von unbekannter Konstitution sind.

Tubera Jalapae enthalten harzartige Säuren, die bei Behandlung mit Mineralsäuren Zucker abgeben, also zugleich Glykoside sind. Für die abführende Wirkung scheint die Galle von entscheidender Bedeutung zu sein, denn sie bleibt aus, wenn die Galle im Darm

fehlt. Res. Jalapae ist daher nicht wirksam bei Icterus catarrhalis, aber sonst ein zuverlässiges Laxans, das in kleinen Dosen sehr gut bei *habitueller Verstopfung* verwendbar ist, seine Wirkung behält und ohne Schaden lange Zeit gebraucht werden kann. In großen Dosen erweist es sich dagegen als starkes Drastikum, das schon binnen 1—2 Stunden unter Kolikschmerzen eine Reihe wässeriger Entleerungen hervorruft. Es ist also nicht brauchbar in Fällen, wo der Darm entzündet ist.

Ein äußerst bitter schmeckendes Alkaloid und mehrere harzähnliche Körper von noch unbekannter Natur sind nach Power und Moore (1910) die wirksamen Bestandteile in den *Koloquinthen*, **Fructus Colocynthidis.** Diese sind ein echtes Drastikum, das starke Reizung und Hyperämie im Darm erzeugt und unter bedeutenden Schmerzen Serien von dünnflüssigen Entleerungen veranlaßt; es wird nur in sehr kleinen Dosen zusammen mit andern Mitteln bei chronischer Obstipation angewandt. Das Röntgenbild zeigt, daß die Wirkung bereits im Dünndarm beginnt, dessen Peristaltik stark beschleunigt wird (Padtberg). Koloquinthen sind ein Typus der sogenannten hydragogen Abführmittel, die man früher oft bei Hydrops und Ödemen verordnete. Die wirksamen Bestandteile werden im Urin (Nierenhyperämie) und in der Milch, die dadurch abführend wirkt, ausgeschieden; Koloquinthen können also nicht bei stillenden Frauen gebraucht werden. Verwandte Stoffe finden sich auch in anderen Cucurbitaceen, so in *Momordica Elaterium* das drastische *Elaterin*, das in Dosen von wenigen Milligramm wirksam ist und in England und Amerika im Gebrauch ist.

Von den oben erwähnten Mitteln unterscheidet sich das in Amerika schon lange, in Europa erst seit den letzten Dezennien bekannte **Podophyllin** oder *Resina Podophylli* insofern, als die Wirkung sich langsam einstellt, oft erst nach 12—24 Stunden oder noch längerer Zeit. Im übrigen hat es den Charakter eines Drastikums und erzeugt in zu großen Dosen starke Schmerzen und Darmreizung, die bis zu Blutungen führen kann. Kleine Dosen werden als mild und sicher wirkend bei *chronischer Obstipation* empfohlen.

Podophyllin gehört wie Res. Jalapae zu den Mitteln, deren Wirksamkeit von der Anwesenheit der Galle abhängt. Die wirksamen Bestandteile sind *Podophyllotoxin* und das damit isomere *Pikropodophyllin*, beides kristallinische Körper und wahrscheinlich Säureanhydride. Das erstgenannte ist das wirksamere und ruft subkutan injiziert bei Tieren Erbrechen und reichliche Darmentleerungen hervor, die sich auch bei dieser Anwendungsweise erst nach mehreren Stunden einstellen.

Gutti ist ein Gummiharz, dessen wirksamer Bestandteil, die *Cambogiasäure*, in Mundhöhle und Magen keine reizende Wirkung ausübt, eine solche jedoch im Darm durch Vermittlung der Galle erhält. Auch Fett befördert die Wirkung. Als Laxans steht Gutti den Koloquinthen nahe und veranlaßt in relativ kleinen Mengen wiederholte dünne Entleerungen. Wird jetzt nicht mehr oft benutzt und ist in mehreren Pharmakopöen weggelassen worden; einzelne Arcana enthalten es noch und können daher bei unvorsichtigem Gebrauch Vergiftungen verursachen.

Präparate und Dosen.

Tubera Jalapae. Harzreiche, schwere, dunkelbraune Wurzelknollen von Exogonium Purga (Convolvulaceae), Mexiko. Aus dem alkoholischen Auszug von Tub. Jalap. wird durch Wasserzusatz

Resina Jalapae ausgefällt, ein gelbbraunes, glänzendes Harz. *Innerl.* 0,05 bis **0,5** in Pillen; Bestandteil des Extractum Rhei compositum (s. Rheum.).

Sapo jalapinus — die Seife ist ein zweckmäßiges Konstituens, da sie wegen ihrer alkalischen Eigenschaften die Wirkung befördert. *Innerl.* als Laxans in ungefähr doppelt so großen Dosen wie Res. Jalapae.

Fructus Colocynthidis, Koloquinthen, schneeballähnliche, leichte, geschälte Beeren von Cucumis Colocynthis, einer von Ceylon und Ostindien aus durch das ganze nördliche Afrika verbreiteten Cucurbitacee. *Innerl.* 0,05—**0,3**.

Extractum Colocynthidis, innerl. in Pillen 0,005—**0,05**.

Tinctura Colocynthidis. Innerl. 5—10 Tropfen. Größere Dosen, z. B. 30 bis 40 Tropfen, wirken sehr stark und werden bisweilen angewandt, um „Ableitung auf den Darm" hervorzurufen. Dos. max. **1,0**.

Podophyllinum. Gelb-braungraue Harzstücken oder gelbes Pulver; wird gewonnen, indem man den Wurzelstock von Podophyllum peltatum (Berberidaceae), Nordamerika, mit Alkohol auszieht und das Harz durch Zusatz von Wasser ausfällt. *Innerl.* bei chronischer Obstipation 0,01—0,02—**0,1** in Pillen abends; die Wirkung ist im Laufe des folgenden Tages zu erwarten. Wird gern zusammen mit andern Abführmitteln, z. B. Aloë, benutzt.

Gutti, Gummi-resina Gutti, Gummi-Gutti. Der eingetrocknete Milchsaft von Garcinia Hanburyi, einer in Hinterindien heimischen Clusiacee. Rotgelbe, zylindrische, mit Längsstreifen (Eindrücken von Bambusrohr, worin der Saft getrocknet wird) versehene Stücken. *Innerl.* 0,02—**0,3** pro dosi, am besten in Pillen.

9. Mittel gegen Eingeweidewürmer.

Die wichtigsten tierischen Parasiten, die in unsern Breitengraden ihre Wohnung im menschlichen Darm aufschlagen, sind die drei Bandwürmer, Taenia solium, Taenia mediocanellata und Botriocephalus latus, der Spulwurm, Ascaris lumbricoides, und der kleine, aber in großer Menge auftretende Mastdarmbewohner Oxyuris vermicularis. In Süd- und Mitteleuropa kommt ferner an manchen Orten ein Parasit

vor, der weit gefährlicher ist als die erwähnten, nämlich Anchylostomum duodenale, das, wenn es ungestört bleibt, ernste, sogar mit dem Tode endende Anämien hervorrufen kann. Solche wurden zuerst in Ägypten beobachtet („ägyptische Chlorose"), dann bei den großen Tunnelbohrungen in den Alpen („St. Gotthardstunnel-Anämie") und haben sich später auch in den Ziegeleidistrikten der Rheinprovinz gezeigt („Ziegelbrenner-Anämie").

Zur Vertreibung dieser Darmparasiten dienen Mittel, *Anthelminthika,* die die Parasiten töten oder jedenfalls schwächen, so daß sie bei starken Darmbewegungen widerstandslos mit weggeschafft werden. Die Anthelminthika besitzen strenggenommen keine spezifische Giftigkeit für Eingeweidewürmer, sondern wirken, wie zahlreiche Vergiftungen beweisen, ebenso auf deren Wirte. Sie müssen daher so schwer resorbierbar sein, daß toxische Mengen während der Zeit, die das Mittel im Darm verweilen muß, nicht aufgenommen werden. Anchylostomum duodenale lebt, wie der Name besagt, im Duodenum, die übrigen Eingeweidewürmer dagegen in den tieferen Abschnitten des Darmes; auch aus diesem Grunde ist eine langsame Resorption, die es sicher ermöglicht, daß die wirksamen Substanzen die Aufenthaltsorte der Parasiten erreichen, von größter Wichtigkeit.

Außer der eigenen Wirkung des Mittels ist namentlich bei Bandwurmkuren die ganze Art, wie die Behandlung ausgeführt wird, von großer Bedeutung für den Ausfall. Als Vorbereitung gibt man ein kräftiges Abführmittel, z. B. 2—3 Eßlöffel Rizinusöl, um den Darminhalt zu vermindern, damit das später folgende Anthelminthikum nicht zu stark verdünnt wird. Die traditionelle Vorbereitungsdiät, bestehend aus Salzhering, Zwiebel, Gewürzen u. dergl. Dingen, die dem Parasiten Unbehagen bereiten sollen, ist vielleicht zweckmäßig, die früher gebräuchliche Hungerkur aber nicht zu empfehlen, weil sie den Patienten schwächt und die Gefahr einer Vergiftung erhöht. Am folgenden Tag wird das Mittel nüchtern oder besser nach einer leichten Mahlzeit eingenommen, und der Patient verbleibt danach in ruhiger horizontaler Lage, die am besten gegen Erbrechen schützt, das sich sonst nach Bandwurmmitteln oft einstellt und den Erfolg vereitelt. 1—2 Stunden später wird wieder ein Abführmittel genommen. Dies hat vor allen Dingen den Zweck, das giftige Mittel wieder zu entfernen und ist ferner indiziert mit Rücksicht darauf, daß der Parasit sicherlich häufig nicht ganz getötet, sondern nur halbtot oder geschwächt ist und sich vielleicht wieder festsetzen könnte, wenn er nicht rasch herausbefördert wird. Als Laxans wählt man wieder Oleum Ricini (vgl. was hierüber unter Extractum Filicis gesagt ist), Kalomel oder ein anderes Mittel, das breiige Entleerungen ver-

ursacht, die besser als dünnflüssige den nicht ganz toten Parasiten mit sich reißen.

Von den Bandwürmern ist Botriocephalus latus am leichtesten auszutreiben, Taenia mediocanellata mit den kräftigen Saugnäpfen am schwersten; letztere bildet daher den Prüfstein für ein gutes Mittel.

Rhizoma und Extractum Filicis.

Die Farnwurzel ist ein sehr altes Anthelminthikum und das sicherste Mittel gegen die drei Bandwurmarten. Die lange Zeit unbekannten Bestandteile sind erst in den letzten Jahren rein dargestellt worden. Es sind eine Anzahl charakteristischer stickstofffreier Säuren, nämlich die *Filixsäure* (Filicin), $C_{35}H_{38}O_{12}$, die in einer kristallinischen, unwirksamen und einer amorphen, wirksamen Form vorkommt, und mehrere verwandte, von Boehm isolierte, schön kristallisierende Substanzen. Daran schließt sich eine amorphe, wirksame, *Filmaron* genannte Substanz (Kraft). Alle diese Körper stehen einander sehr nahe und sind sämtlich Verbindungen der Buttersäure und Isobuttersäure mit dem dreiwertigen Phenol Phloroglucin und mehreren von seinen Homologen. Sie werden von zahlreichen, mikroskopischen, gestielten Drüsen abgesondert, die frei in die großen Interzellularräume des schwammigen Wurzelstocks hineinragen. Außer diesen Bestandteilen enthält Rhizoma Filicis noch eine besondere Gerbsäure, die Filixgerbsäure, und reichliche Mengen eines dunkelgrünen, dickflüssigen fetten Öles, das in quantitativer Hinsicht den Hauptbestandteil des *Extractum Filicis* bildet.

Wirkungen. Alle die aufgezählten Filixsubstanzen sind giftig. Die am meisten untersuchte, die Filixsäure, wirkt bei Säugetieren auf den Darmkanal und das Zentralnervensystem. Sie erzeugt eine aufsteigende Lähmung des Rückenmarks und gleichzeitig eine Erhöhung der Reflexerregbarkeit. Diese äußert sich zunächst in leichten Muskelzuckungen, die allmählich häufiger werden und schließlich zu langdauernden, sehr heftigen Tetanusanfällen verschmelzen. Im weiteren Verlauf der Vergiftung tritt die motorische Lähmung mehr in den Vordergrund und mindert die Heftigkeit der Krämpfe. Der Tod tritt entweder unmittelbar nach einem starken Krampfanfall ein oder durch stufenweise zunehmende Atemlähmung, während die Herzbewegungen den Stillstand der Atmung kurze Zeit überdauern. Der Urin ist oft reduzierend und enthält nicht selten Zucker. Die übrigen Säuren wirken mit geringen Modifikationen ebenso wie die Filixsäure, insofern als bald die Lähmungen, bald die Krämpfe mehr hervortreten. Eine von Straub vorgenommene, sehr eingehende Untersuchung über die Wirkung auf viele niedere Tierklassen (Würmer, Echinodermen, Mol-

lusken, Krebstiere), zeigt, daß die glatten Muskeln der wirbellosen Tiere gegen Filixsäure sehr empfindlich sind, und daß die Wirksamkeit des Extraktes als Bandwurmmittel wahrscheinlich darauf zurückzuführen ist, daß die Muskulatur der Tänien gelähmt wird. Die Wirkung zeigt sich schon in sehr verdünnten Lösungen; so verliert der kleine Bandwurm der Katze seine Beweglichkeit und stirbt binnen 3—4 Stunden in einer körperwarmen, schwach alkalischen Kochsalzlösung, die 0,01 % Filixsäure enthält, während Kontrollexemplare, die sich in derselben Lösung ohne Filixsäure befinden, viel länger leben.

Filixextrakt galt früher als ein für den Menschen ganz unschädliches Mittel, aber seitdem man in neuerer Zeit sehr große Dosen gibt, sind *Vergiftungen* vorgekommen, von denen mehrere sogar einen tödlichen Verlauf nahmen. Die Vergiftung äußert sich beim Menschen wie bei anderen Säugetieren teils in Zeichen von Reizung des Verdauungskanals, wie Übelkeit, Erbrechen, Leibschmerzen und Durchfälle (die sich indessen auch, ohne daß Gefahr vorhanden ist, einstellen können), teils in ernsten Symptomen von seiten des Zentralnervensystems: Benommenheit, Ohnmachtsanfälle, langdauernde Bewußtlosigkeit, Krämpfe, die sehr heftig werden und Tetanuscharakter annehmen können; weiter beobachtet man Herzschwäche und oberflächliche Atmung mit Cyanose, Ikterus, oft Albuminurie, in einzelnen Fällen vorübergehende Sehschwäche ohne anatomische Veränderungen im Augenhintergrund oder bleibende Blindheit mit Optikusatrophie. In der überwiegenden Mehrzahl der Fälle werden indes die üblichen Dosen, 8—10 g, ohne nennenswerte Beschwerden vertragen. Die Ursache für eine eingetretene Vergiftung ist darin zu suchen, daß der Patient vorher geschwächt gewesen ist, oder daß die wirksamen Bestandteile infolge unbekannter, ungünstiger Verhältnisse in zu großer Menge resorbiert worden sind.

Die wichtigsten *Vorsichtsmaßregeln* bestehen darin, daß man angreifende Vorbereitungskuren vermeidet und dafür Sorge trägt, den Extrakt nach 1—2 Stunden durch gründliches Abführen zu entfernen. Auffallend häufig sind Vergiftungen bei gleichzeitigem oder nachfolgendem Gebrauch von Ol. Ricini eingetreten; man hat daher allen Grund, dieses Laxans durch andere, z. B. Kalomel, Infus. Sennae, Glaubersalz oder Bittersalz zu ersetzen. Das fette Öl wirkt wahrscheinlich dadurch schädlich, daß es, wenn es nicht rasch zu Entleerungen führt, die Resorption der giftigen Säuren begünstigt. Als *Kontraindikationen* sind anzusehen sehr herabgesetzte Kräfte, Ulcus ventriculi (wegen der lokalen Wirkung auf die Magenscheimhaut) und Gravidität; große Vorsicht ist nötig bei Leber- und Herzkrankheiten. Mißglückt eine Kur, so darf sie erst nach ein paar Wochen wieder-

holt werden. Endlich ist zu beachten, daß Filixextrakt, ehe er von der Apotheke ausgeliefert wird, umzurühren ist, weil sich die ausgeschiedenen kristallinischen Säuren zu Boden setzen.

Vergiftung behandelt man mit Entleerung von Magen und Darm und im übrigen symptomatisch, hauptsächlich mit Exzitantien; namentlich scheinen Kampferinjektionen von Nutzen zu sein.

Außer *Aspidium Filix mas*, welches das in allen Pharmakopöen offizinelle Rhizom liefert, haben auch andere Farne anthelminthische Wirkung, so die beiden nahestehenden Arten, *A. spinulosum* und *A. dilatatum*, die beide keine Filixsäure, sonst aber dieselben und ähnliche kristallinische Säuren enthalten wie A. Filix mas. Von den Sammlern werden sie zuweilen mit der offizinellen Pflanze verwechselt und liefern beide einen Extrakt, der nach den bisher vorliegenden Angaben dem offizinellen überlegen und in den halben Dosen wirksam ist. In Amerika werden andere Aspidiumarten benutzt und in Südafrika ist *A. athamanticum*, das nach Heffter drei verschiedene filixsäureähnliche Körper enthält, im Gebrauch. Die in morphologischer Hinsicht so hervorstechende Familie der Farne enthält durch ihren Reichtum an diesen Substanzen auch in chemischer Hinsicht ihr Sondergepräge.

Flores Koso.

Man begegnet sowohl auf dem Gebiete der Genußmittel, wie auf dem der Arzneimittel nicht selten der Tatsache, daß der Mensch seit ältester Zeit mit einer merkwürdigen Sicherheit die Pflanzen herauszufinden und zu benutzen vermocht hat, die einen bestimmten nützlichen oder wirksamen Stoff enthalten, lange bevor die Chemie nachgewiesen hat, daß es dieselbe Substanz ist, die sich in all diesen Pflanzen findet. So sind alle coffeïnhaltigen Pflanzen Jahrhunderte oder Jahrtausende, ehe das Coffeïn bekannt war, in Gebrauch gewesen (vgl. S. 180). Dasselbe wiederholt sich bei den Farnen; gerade die, die größere Mengen Filixsäure usw. enthalten, sind in den verschiedensten Weltteilen gefunden und als Bandwurmmittel benutzt worden, während die Kenntnis von der Existenz dieser reinen Stoffe der neuesten Zeit angehört. Es ist in dieser Verbindung von großem Interesse, daß sich auch von einem andern alten Bandwurmmittel, das einer ganz andern Pflanzenfamilie entstammt (Rosaceae), nämlich den *Flores Koso*, in chemischer Hinsicht ihre vollständige Zusammengehörigkeit mit den anthelminthischen Farnen herausgestellt hat. Die Blüten enthalten mehrere Substanzen, die mit unbedeutenden Abweichungen dieselbe Wirkung wie die Filixsäure haben und gleich diesen Verbindungen der Buttersäure mit Phenolen der Phloroglucinreihe sind

(Leichsenring, Lohbeck). Wie Filixsäure ist Kosotoxin für niedere Tiere ein ausgesprochenes Muskelgift und wirkt wahrscheinlich dadurch anthelminthisch, hat aber geringe Wirkung auf das Zentralnervensystem.

Die Wirkung der Kosoblüten ist außerordentlich abhängig von der Beschaffenheit der Droge. Die einigermaßen frische, rote Ware ist ein sehr sicheres Bandwurmmittel; von unbehaglichen Nebenwirkungen sieht man öfters Übelkeit und Erbrechen, aber selten ernstere Vergiftungssymptome, wie sie nach Filixextrakt vorkommen.

Kamala.

Die roten Fruchtdrüsen von Rottlera tinctoria — ein altes indisches Färbemittel und Anthelminthikum — sind in den letzten 80 Jahren auch in Europa angewandt worden, in neuerer Zeit aber in Mißkredit gekommen, weil die Droge oft stark verfälscht ist. Gute Kamala soll einigermaßen sicher gegen Bandwurm wirken und verdient als ein mildes Mittel, das keinen unangenehmen Geruch oder Geschmack hat, Anwendung bei Kindern, schwächlichen Personen und überhaupt in Fällen, wo es wünschenswert erscheint, den stark wirkenden Filixextrakt zu vermeiden. Der wirksame Bestandteil ist wahrscheinlich das harzartige, in rotgelben Blättchen kristallisierende *Rottlerin*, $C_{33}H_{30}O_9$; auch dieser Körper ist ein Phloroglucinderivat und zeigt in seinen Wirkungen Ähnlichkeit mit der Filixsäure. Da Kamala abführend wirkt, ist es meist unnötig, die Kur mit einem Laxans zu schließen.

Cortex Granati.

In der Rinde des Granatapfelbaumes kommen vier von Tanret isolierte, in chemischer und pharmakologischer Hinsicht nahe verwandte Alkaloide vor, von denen das *Pelletierin* das am besten bekannte ist. Es ruft bei Fröschen wie bei Warmblütern gesteigerte Reflexerregbarkeit und Krämpfe hervor, die sich bis zum Tetanus steigern können. Nach größern Dosen entwickelt sich motorische Schwäche, die auf Lähmung der motorischen Endplatten beruht (Curarinwirkung) und durch Atemstillstand zum Tode führt (Loup unter Mayor).

Pelletierin ist ein spezifisches Gift für Bandwürmer; die im Darm der Katze beinahe regelmäßig vorkommende Taenia serrata, die in einer schwach alkalischen Salzlösung bei 37° mehrere Tage lebt, stirbt nach v. Schröders Versuchen binnen 5—10 Minuten, wenn man Pelletierin im Verhältnis 1 : 10000 zusetzt, während weit stärkere Lösungen auf eine Spulwurmart (Ascaris mystax) keinen Einfluß

hatten. Cortex Granati wird ausschließlich gegen Bandwurm angewandt und ist, wenn die Droge frisch zu bekommen ist, eins der sichersten Mittel. Ihr großer Gerbsäuregehalt erzeugt oft Übelkeit und Erbrechen, denen man durch horizontale Lage und Eispillen vorzubeugen sucht. 1—2 Stunden nach dem Mittel gibt man ein Laxans. In Indien ist Cortex Granati viel gegen Dysenterie und chronische Diarrhöe in Gebrauch.

Semen Arecae.

Die Samen der Arecapalme, „Arecanüsse", „Betelnüsse", werden hauptsächlich in der Veterinärmedizin gegen Bandwurm gebraucht. Sie enthalten mehrere Alkaloide, darunter als das wichtigste das Arecolin, $C_8H_{13}N_2O$. Arecolin hat sehr komplizierte Wirkungen und schließt sich am ehesten an die Muscarin-Pilocarpingruppe an (Herzhemmung, starke Schweißsekretion, Pupillenverengerung und Darmkontraktion). Tropft man etwas von einer 1proz. Lösung des bromwasserstoffsauren Alkaloids ins Auge, so kontrahiert sich die Pupille im Laufe von 5—10 Minuten stark, doch geht die miotische Wirkung schon nach einer halben Stunde zurück. Für verschiedene Haustiere sollen die Arecanüsse ein sehr sicheres Anthelminthikum sein; sie werden auch für den Menschen empfohlen, besonders weitgehende Erfahrungen liegen jedoch noch nicht vor. Unter den Malaien ersetzt „Betelkauen", d. h. das Kauen von kleinen Stücken Sem. Arecae zusammen mit den Blättern von Piper Betle und etwas Kalk, zum großen Teil den Tabakgenuß.

Santonin.

Während es viele Bandwurmmittel gibt, ist das in den Flores Cinae vorkommende Säureanhydrid *Santonin*, $C_{15}H_{18}O_3$, das unbestrittene Hauptmittel gegen Spulwürmer. Die ursprünglich weiße Substanz wird, wenn sie dem Licht ausgesetzt wird, gelb, ohne an Wirksamkeit zu verlieren (es entsteht das isomere Chromosantonin).

Obgleich Santonin die Spulwürmer vertreibt, scheint es nicht besonders giftig für sie zu sein. Nach v. Schröders Versuchen bleiben diese Tiere in einer auf die Körpertemperatur erwärmten alkalischen Kochsalzlösung, die $^3/_4$% santoninsaures Natrium enthält, am Leben, fahren mindestens 24 Stunden lang fort sich zu bewegen und sterben auch nicht, wenn man sie in Oliven- oder Rizinusöl bringt, das soviel Santonin enthält, daß die Tiere allmählich von den ausgeschiedenen Kristallen bedeckt werden; sie scheinen sich nur unwohl zu befinden, sind unruhig und suchen über den Rand des Becherglases zu entkommen. Dies ist aller Wahrscheinlichkeit nach durch eine direkte Muskelwirkung verursacht; isolierte ganglienlose Muskelpräparate von Regenwürmern, Blutegeln und Askariden, die in reiner Ringerlösung stunden- und tagelang in vollständiger Ruhe verharren, werden, wenn ein wenig Santonin der Lösung zugesetzt wird, sogleich in einen Dauerzustand von Erregung gebracht (Trendelenburg). Ganz

entsprechende Verhältnisse findet man bei Kuren mit Flores Cinae oder Santonin wieder: die Askariden werden lebend entleert und werden erst nach einiger Zeit infolge der Abkühlung, gegen die sie sehr empfindlich sind, unbeweglich. Santonin tötet also die Spulwürmer nicht, sondern macht ihnen den Aufenthalt im Dünndarm unbehaglich, so daß sie vor dem vorrückenden Mittel in den Dickdarm flüchten, woraus sie durch ein Abführmittel leicht entfernt werden.

Beim Menschen verursachen größere Santonindosen *Vergiftung.* Die leichtesten Symptome einer stattgefundenen Resorption bilden Anomalien in der Farbenwahrnehmung. Alle Gegenstände erscheinen zunächst in einem bläulichen oder violetten Schimmer, späterhin stark gelb. Das erste Stadium geht rasch vorüber und wird oft vom Patienten gar nicht bemerkt, die Xanthopsie dauert dagegen länger. Namentlich sind es hell beleuchtete Gegenstände, die gelb erscheinen, während dunkelblau oder violett nur schwach oder als schwarz wahrgenommen werden. Die Ursache dafür liegt wahrscheinlich in einer anfänglichen Erregung und darauf folgenden Lähmung der violett empfindenden Elemente der Retina, so daß das Auge violettblind wird und die Komplementärfarbe abnorm stark empfindet. Zugleich mit den Gesichtsanomalien können Geruchs- und Geschmacksstörungen auftreten.

Sind größere Santoninmengen resorbiert worden, so treten zahlreiche, bedeutungsvollere Symptome auf: Erbrechen, Leibschmerzen und Durchfälle, Strangurie, Hämaturie, Bewußtlosigkeit und schließlich Krämpfe verschiedener Art, die teils in epileptiformen Anfällen bestehen, teils in Paroxysmen von tonischen Streckkrämpfen: in den Pausen zwischen den einzelnen Anfällen sieht man eigentümliche blitzschnelle Zuckungen in der ganzen quergestreiften Skelettmuskulatur. Aus Tierversuchen geht hervor, daß die epileptiformen Krämpfe in den motorischen Zentren der Großhirnrinde ihren Ursprung haben; die tetanischen Krämpfe, die sehr heftig sein können, beruhen, wie man annimmt, auf Reizung des Rückenmarks. Das verlängerte Mark scheint verschont zu bleiben; nur bei sehr weitgehender Vergiftung tritt Respirationslähmung ein.

Der größte Teil des innerlich gegebenen Santonins verläßt den Körper unverändert mit den Fäzes. Etwas wird doch resorbiert, im Organismus oxydiert und durch die Nieren ausgeschieden, und zwar in Form verschiedener Verbindungen (Oxysantonine, Santogenin), die dem Urin eine tief zitronengelbe oder gelbgrüne Farbe verleihen, die auf Zusatz von Alkalien in Purpurrot übergehen. Wie oben erwähnt, zeigt der Urin dieselben Farbenübergänge nach dem Gebrauch der emodin- oder chrysophansäurehaltigen Abführmittel, z. B. Rheum.

Welcher Herkunft die Farbe ist, kann man entscheiden, indem man den Urin mit Äther schüttelt, der die Emodin-, aber nicht die Santoninfarbstoffe aufnimmt.

Bei Vergiftung mit Santonin sorgt man durch Magenspülung für möglichst rasche Entleerung des Magens (falls es die Krämpfe zulassen), sonst durch ein Emetikum, z. B. Apomorphininjektion, und reinigt den Darm durch ein Laxans und Klysma. Die Krämpfe bekämpft man, wenn sie sehr heftig sind, mit Äther- oder Chloroforminhalationen oder mit wiederholten Chloraldosen, und bei starkem Kollaps wendet man die gewöhnlichen Exzitantien an.

Zur Vermeidung von Vergiftungen ist es zu empfehlen, Santonin nicht auf leeren Magen zu geben, da es in dem sauren Magensaft löslich ist und im Magen resorbiert wird. Gibt man es bei nüchternem Magen, so wird daher leicht die toxische Wirkung auf Kosten der anthelminthischen hervortreten.

Oleum Chenopodii ist ein neues, aus Amerika stammendes Mittel, das in den letzten Jahren auch vielfach in Europa Anwendung gefunden hat gegen Bandwurm, Spulwürmer und Anchylostomum. Die anthelminthische Wirkung beruht auf einer Erregung der Wurmmuskeln, nach Art des Santonins, der bei starker Konzentration eine Lähmung folgt (Trendelenburg). Als wirksamen Bestandteil betrachtet man das *Ascaridol,* $C_{10}H_{16}O_2$. In den üblichen Dosen scheint das Chenopodiumöl ungefährlich zu sein, nach sehr großen Dosen hat man tödliche Vergiftung unter Symptomen von Magen- und Darmreizung, Ohrensausen, Schwerhörigkeit, Koma und Krämpfen gesehen.

Jüngst hat man im *Kohlenstofftetrachlorid* CCl_4 ein sehr wirksames Mittel gegen das in vielen tropischen Ländern außerordentlich verbreitete Anchylostomum duodenale gefunden. Eine einzige passende Dosis soll in den allermeisten Fällen radikale Heilung bewirken. Die Kur darf nicht vor Ablauf von 3 Wochen wiederholt werden. Große Dosen erzeugen Leberdegeneration.

Außer den beschriebenen werden noch mehrere andere, minder wichtige Anthelminthika angewandt, von denen einige früher offizinell waren. Einige wenige mögen genannt werden.

Gegen Bandwurm dient in mehreren europäischen Ländern als Hausmittel *Semina Curcurbitae,* d. h. die geschälten Samen des in vielen Varietäten kultivierten Kürbis, Curcurbita maxima und C. Pepo. Sie werden in Dosen von etwa 60 g, mit etwas Wasser und Honig zu einem Brei verrieben, gegeben oder als Dekokt von 200 g Samen auf 1 Liter Wasser, das zur Hälfte eingekocht wird und angeblich sicher und ohne Beschwerden wirkt. Kürbissamen enthalten 40—50% fettes Öl von angenehmem, mildem Geschmack; die wirksamen Bestandteile sind nicht bekannt. Diese Kur läßt sich mit Vorteil unmittelbar vor der Behandlung mit Filixextrakt anwenden.

Auch das feste Fleisch der *Kokosnüsse* und die darin enthaltene „Milch" sollen, in möglichst großen Mengen genossen, den Abgang des Bandwurms mit Kopf bewirken; verdient als ganz ungefährliches Mittel jedenfalls versucht zu werden.

Flores Tanaceti, von manchen Ärzten mit unbestreitbarem Erfolg gegen Ascaris und Oxyuris gebraucht. Die gelben Blütenkörbe enthalten den amorphen

Bitterstoff *Tanacetin* und etwa $1^1/_2$% *ätherisches Öl*, das vermutlich den anthelminthisch wirkenden Bestandteil darstellt. In großen Dosen (6—15—30 g) ist Ol. Tanaceti giftig und hat, in Nordamerika als Abortivum mißbraucht, mehrere letale Vergiftungen hervorgerufen; das am meisten hervortretende Symptom sind Krämpfe.

Neuere Oxyurenmittel, siehe Präparate und Dosen.

Präparate und Dosen.

Rhizoma Filicis, Farnwurzel, von Aspidium Filix mas, einer der gewöhnlichsten Farnarten, die über den größten Teil der nördlichen Halbkugel verbreitet ist. Der in getrocknetem Zustande 2—3 cm dicke, grüne und schwammige Wurzelstock ist überall von den abgeschnittenen, mit hautartigen Schuppen bekleideten Blattstielen bedeckt. *Innerl.* 30,0—50,0 zu einer Bandwurmkur als Pulver mit Honig (Latwerge). Statt dieser unbequemen Form wird jetzt stets das folgende Präparat gebraucht.

Extractum Filicis, Filixextrakt. Ätherischer Extrakt, der das Aussehen eines dunkelgrünen dickflüssigen Öles hat. *Innerl.* für Erwachsene 8,0—10,0 in Gelatinekapseln. In 2—3 Portionen im Laufe von 1—$1^1/_2$ Stunden zu nehmen. Größte Einzel- und Tagesgabe **10,0.** Für Kinder 1,0—5,0 oder 0,5 per Jahr. 1 Stunde nach dem Extrakt gibt man 0,5 Kalomel oder Infus. Sennae oder ein abführendes Salz.

Aspidinol filicinum oleo solutum, Filmaronlösung (10%). *Innerl.* 8,0—10,0. Größte Einzel- und Tagesgabe **20,0.**

Extractum Aspidii spinulosi und *Extractum Aspidii dilatati* scheinen beide besser zu sein als der offizinelle Extrakt. *Innerl.* 4,0—5,0 in derselben Weise wie Filixextrakt.

Flores Koso, Kosoblüten, die stark verzweigten, haarigen, weiblichen Blütenstände von Hagenia abyssinica (Rosaceae), Abessinien. Bei guter Ware sollen die Kelchblätter lebhaft purpurrot sein. *Innerl.* für Erwachsene 15,0—25,0, für Kinder 10,0 der pulverisierten oder geschnittenen Blüten mit Wasser verrührt. Portionsweise im Laufe einiger Stunden zu nehmen, darauf ein Laxans.

Cortex Granati, Granatrinde; braune, rinnenförmige oder flache, unregelmäßig geformte Rindenstücke von Punica Granatum (Myrtaceae), heimisch in Vorderasien, angebaut in den Mittelmeerländern. *Innerl.* als Mazerationsdekokt 50,0 : 200,0 (Rp. Cort. Granati concis. 50,0, macera per horas VI cum aquae 400,0; dein coque ad remanent. colatur. 200,0). Innerhalb einer Stunde zu trinken. 1—2 Stunden später 2 Eßlöffel Rizinusöl.

Semen Arecae, Arecanüsse; kegelförmige, graubraune oder braunrote, etwa 2 cm lange Samen der auf den Sundainseln heimischen Palme Areca Catechu. Man gibt von den gepulverten Samen *innerl.* 4,0—6,0 mit warmem Wasser oder warmer Milch und dann wie gewöhnlich ein Abführmittel.

Kamala, ein rotes Pulver, das aus Drüsen und bündelweise zusammenhängenden Haaren besteht, die von den Früchten der Rottleria tinctoria (Mallotus philippinensis), einer Euphorbiacee, die im südöstlichen Asien und in Neuholland wächst, abgebürstet werden. *Innerl.* für Erwachsene 6,0—12,0 in 2—3 Portionen mit halbstündigem Zwischenraum, für Kinder unter 5 Jahren 1,0—2,0, für ältere Kinder 3,0—5,0 als Latwerge mit Honig verrührt.

Flores Cinae, „Wurmsamen". Kleine, etwa 3 mm lange, gelbgrüne bis gelbbraune, geschlossene Blütenkörbe von Artemisia Cina (Compositae), kirgisische Steppen. Enthalten ein ätherisches Öl, das wohl keinen Anteil an der Wirkung

hat und 2% Santonin. *Innerl.* 0,5—2,0 pro dosi, bis 10,0 pro die in Honig oder Sirup.

Santoninum, glänzende, weiße, in Wasser fast unlösliche, im Licht gelb werdende kristallinische Schuppen. *Innerl.* 0,02—**0,1** 2—3 mal tägl., bis **0,3** pro die. Für Kinder von 2—8 Jahren 0,06—0,1 pro die.

Pastilli Santonini, Santoninpastillen; jede Pastille enthält 0,025 Santonin. Kindern gibt man morgens und abends 1 Pastille und als Laxans Ol. Ricini, das zugleich die anthelminthische Wirkung begünstigen soll, indem es das Santonin auflöst, ohne seine Resorption zu befördern (Lewin).

Oleum Chenopodii anthelminthici, farbloses oder gelbes Öl von kampferartigem Geruch und unangenehmem bitterem Geschmack. *Innerl.* für Erwachsene gegen Anchylostomum 24 Tropfen in Gelatinekapseln oder auf ein Stück Zucker. Eine Stunde danach 30 g Natrium- oder Magnesiumsulfat. Für Kinder von 4 Jahren 3 Tropfen, 6 Jahren $4^1/_2$ Tropfen, 8 Jahren 6 Tropfen, 10 Jahren 9 Tropfen. Nach einer Stunde Ol. Ricini, Pulv. Liquirit comp. oder Pulv. Magnes. c. Rheo. Ist nach 3 Stunden keine reichliche Abführung erfolgt, gibt man von neuem ein Laxans.

Kohlenstofftetrachlorid. Farblose, chloroformähnliche Flüssigkeit. Normaldosis für Erwachsene 40—50 Tropfen auf einmal. Für Kinder 4—20 Tropfen oder 0,20 ccm pro Jahr. Diätbeschränkung und Abführmittel sollen überflüssig sein; gegebenenfalls braucht man ein salinisches Laxans, nicht Ol. Ricini.

Flores Tanaceti, Rainfarn; die halbschirmförmigen gelben Blütenstände von Tanacetum vulgare (Compositae), vom Mittelmeer bis zum Polarkreis wildwachsend. *Innerl.* 0,5—2,5 als Infus zweimal tägl. gegen Ascaris und Oxyuris; gegen letztere auch per rectum als Infus 15,0 : 200,0.

Neuere Oxyurenmittel:

Oxymors, eine Essigsäure und Benzoesäure enthaltende Aluminiumverbindung, die erst im untersten Darmabschnitt zerlegt wird und dort die erwähnten, für die Oxyuren giftigen Säuren abgibt. Weißes Pulver. *Innerl.* 6 Tage lang 4 mal tägl. 2 Tabl. zu 0,5 (Kinder unter 6 Jahren die Hälfte). Außerdem abends Einlauf ($^1/_4$—$^1/_2$ l) mit einer (roten) Analtablette. Gilt für zuverlässig.

Butolan, Karbaminsäureester des p-Oxydiphenylurethans, der im Darm p-Benzylphenol abgibt, das in starker Verdünnung Oxyuris tötet. Weißes fast geschmackloses Pulver. *Innerl.* 5 Tage 3 mal tägl. 0,5 nach dem Essen. Abends Einläufe mit Essig (1 : 3) oder 1% Aluminiumacetatlösung. Wurde von Kindern anstandslos vertragen und wirkte gut (Kretschmer).

Cupronat, Kupfereiweißverbindung. Jede der Tabl. zu 1,0 g enthält 1 mg Kupfer. *Innerl.* Einige Tage lang 1 Tabl. 3 mal tägl. nach dem Essen, Kinder unter 5 Jahren die Hälfte.

III. Salze der leichten Metalle, Alkalien, Säuren, Halogene, Oxydationsmittel usw.

1. Ionenwirkung und Salzwirkung.

Lösliche anorganische Salze üben einerseits spezifische, chemische Wirkungen aus, *Ionenwirkungen*, die dann jedem Salz einer Säure oder Base zukommen, anderseits allgemeine Wirkungen, die sogenannten *Salzwirkungen*, die auf physikalischen Veränderungen beruhen.

Zum besseren Verständnis mögen einige Bemerkungen über Lösungen vorausgeschickt werden.

Bringt man Kochsalz oder Rohrzucker in Wasser, so verschwindet allmählich die feste Substanz, und es bilden sich klare Lösungen. Bis vor kurzem nahm man die völlige Gleichartigkeit des Lösungszustandes der Kochsalz- bzw. Rohrzuckermoleküle im Wasser an. Ein Vergleich zwischen dem physikalischen Verhalten der Lösungen ergibt indessen eine Reihe von Unterschieden. Sind die beiden Lösungen gleichmolekular, d. h. sind sie so bereitet, daß jede in demselben Volum, z. B. in 1 Liter, gleich viele Moleküle enthält, so müßten sie, wenn die alte Auffassung richtig wäre, beide denselben osmotischen Druck ausüben und beide dieselben Abweichungen von reinem Wasser in bezug auf Siedepunkt und Gefrierpunkt zeigen. Dies ist jedoch keineswegs der Fall. Die Kochsalzlösung hat einen weit höheren osmotischen Druck, einen niedrigeren Gefrierpunkt und einen höheren Siedepunkt als die die gleiche Zahl von Molekülen enthaltende Rohrzuckerlösung. Die Kochsalzlösung zeigt also ein Verhalten, als ob sie eine größere Anzahl Moleküle enthielte als die Zuckerlösung. Sie leitet ferner den elektrischen Strom, während die Zuckerlösung nicht leitend ist. Diese Unterschiede haben zu der Theorie geführt, daß die Kochsalzlösung das Chlornatrium nicht nur als Moleküle, NaCl, enthält, sondern daß die Moleküle alle oder ein Teil von ihnen in elektrisch geladene Teile oder **Ionen** gespalten sind, nämlich positive Natriumionen ($\overset{+}{\mathrm{Na}}$) und negative Chlorionen ($\overset{-}{\mathrm{Cl}}$). Jedes dieser Teilstücke hat denselben Einfluß auf den osmotischen Druck wie ein ganzes Molekül und ver-

leiht daher der Salzlösung eine höhere osmotische Spannung als der Zuckerlösung, deren Moleküle nicht in Ionen gespalten werden. Viele Verhältnisse, die früher rätselhafte Abweichungen von den Gesetzen der Osmose und Diffusion bildeten, werden dadurch erklärt. Auch die scheinbaren Unregelmäßigkeiten hinsichtlich des Gefrierpunktes und Siedepunktes finden ihre befriedigende Erklärung darin, daß in diesen Fällen jedes Ion wie ein ganzes Molekül wirkt. Die Teilung der Moleküle in Ionen heißt *elektrolytische Dissoziation*, und die Substanzen, die der Dissoziation unterworfen sind, werden als Elektrolyte bezeichnet. Nur Ionen können Elektrizität transportieren; daher sind nur Elektrolyte leitend. Die Dissoziation geht bei der Auflösung vor sich, denn trockenes Salz leitet nicht und reines Wasser in praxi auch nicht.

Eine Kochsalzlösung enthält also nach der elektrolytischen Dissoziationstheorie sowohl nicht dissoziierte NaCl-Moleküle, wie Na-Ionen und Cl-Ionen. Die Dissoziation nimmt mit der Verdünnung der Lösung zu und ist in sehr dünnen Lösungen fast vollständig, so daß das Salz beinahe nur als $\overset{+}{\mathrm{Na}}$ und $\overset{-}{\mathrm{Cl}}$ vorhanden ist; schon in einer 1proz. Lösung sind 86% des Salzes dissoziiert.

Analog dem Kochsalz verhalten sich alle Salze, Säuren und Basen, die Elektrolyte sind, d. h. die den elektrischen Strom leiten. Die Salze werden in positive Metallionen und negative Säureionen, die Basen in negative OH-Ionen und positive Metallionen, die Säuren in positive H-Ionen und für jede Säure verschiedene negative Säureionen zerlegt. *Bei den meisten*, wenn nicht bei allen *chemischen Reaktionen, die in Lösungen vor sich gehen, sind es nicht die Moleküle, sondern die Ionen, die die Reaktion bewirken.* Die ganze analytische Chemie beruht auf Ionenreaktionen. Ein Beispiel wird dies anschaulich machen: Wie bekannt, wird Chlor mit Hilfe von Silbernitratlösung, die mit Chlor unlösliches Chlorsilber bildet, nachgewiesen, aber die Reaktion geht nur, wenn Chlorionen vorhanden sind; Chlorkalium gibt den wohlbekannten weißen Niederschlag von AgCl, weil die Salze nach der Gleichung:

$$\overset{+}{\mathrm{K}} + \overset{-}{\mathrm{Cl}} + \overset{+}{\mathrm{Ag}} + \overset{-}{\mathrm{NO_3}} = \mathrm{AgCl} + \overset{+}{\mathrm{K}} + \overset{-}{\mathrm{NO_3}}$$

dissoziiert sind, und sowohl Silber wie Chlor in Ionen vorhanden sind. Das chlorsaure Kalium gibt dagegen die Reaktion nicht, weil es folgendermaßen dissoziiert ist: $\mathrm{KClO_3} = \overset{+}{\mathrm{K}} + \overset{-}{\mathrm{ClO_3}}$. Auch im Chloroform kann man, obwohl es etwa 90% Cl enthält, mit Silbernitrat das Chlor nicht nachweisen, weil es nicht als Ion auftritt.

So beruhen auch die spezifischen Wirkungen, die dissoziierbare Verbindungen auf den Organismus ausüben, auf Ionenreaktionen und

bleiben aus, wo das betreffende Element oder die Gruppe nicht als Ion auftritt. Gelbes Blutlaugensalz ermangelt gänzlich der Cyanwirkung, weil es in folgender Weise dissoziiert wird:

$$K_4Fe(CN)_6 = \overset{+}{K} + \overset{+}{K} + \overset{+}{K} + \overset{+}{K} + \overset{----}{Fe\ (CN)_6}.$$

Ebenso fehlen den organischen Verbindungen, die die Metalle fest gebunden enthalten, die charakteristischen Metallreaktionen und -wirkungen. So hat Blutlaugensalz auch nicht die physiologischen Eisenwirkungen. Die festen organischen Arsenverbindungen sind nicht in derselben Weise wie Arsenik giftig und solche Quecksilberverbindungen, die nicht in die für Bakterien so giftigen Hg-Ionen dissoziiert werden, wirken kaum noch antiseptisch. Die Intensität der Wirkung steigt und fällt mit der Zahl oder Konzentration der Ionen. Wird die Dissoziation eines Quecksilbersalzes mit Hilfe einer Verbindung, die mit dem Hg-Salz ein Ion gemeinsam hat, beeinträchtigt, so wird seine Wirksamkeit geschwächt. Sublimat, das in $\overset{++}{Hg} + \overset{-}{Cl} + \overset{-}{Cl}$ dissoziiert wird, wirkt stark antiseptisch, setzt man jedoch Kochsalz zu, das auch Cl liefert, so wird die Dissoziation minder vollständig, die Zahl der Hg-Ionen nimmt ab und damit die antiseptische Wirkung. Folgende von Paul und Krönig ausgeführte Versuche, die die Einwirkung einer wässerigen Sublimatlösung mit steigendem Chlornatriumzusatz auf Milzbrandsporen zeigen, illustrieren diese Verhältnisse aufs beste:

Stärke der Lösung in Molekularverhältnissen	Prozentgehalt der Lösung	Anzahl keimfähiger Sporen nach 6 Minuten langer Einwirkung
1 $HgCl_2$	1,69 $HgCl_2$	8
1 „ + 1 NaCl	1,69 „ + 0,365 NaCl	32
1 „ + 2 „	1,69 „ + 0,73 „	124
1 „ + 3 „	1,69 „ + 1,095 „	282
1 „ + 4 „	1,69 „ + 1,46 „	382
1 „ + 6 „	1,69 „ + 2,19 „	803
1 „ + 10 „	1,69 „ + 3,65 „	1087

Die physiologischen Wirkungen dissoziierter anorganischer Salze hängen bald vom Metallion, bald vom Säureion ab. Das Ion, das dem Organismus am fremdesten ist, gibt dabei den Ausschlag. Im Chlorkalium ist das Kaliumion das bestimmende, weil jede Zelle bereits von vornherein von Chlorionen überschwemmt ist, beim Bromkalium dagegen ist die Wirkung des Bromions so vorherrschend, daß das Kaliumion daneben keine Bedeutung hat. Im Organismus

sind Natriumionen überall vorhanden; daher sind die spezifischen Wirkungen der Natriumsalze fast nur von den Säureionen abhängig. Man wird aus diesen Beispielen ersehen, daß es fehlerhaft wäre, wenn von Wirkungen der Salze die Rede ist, alle Kaliumsalze für sich, alle Natriumsalze für sich usw. zu gruppieren. Sie sind in anderer Weise zusammenzustellen, nämlich nach den Ionen, die für die Wirkung entscheidend sind.

Die sogenannte **Salzwirkung** ist ganz verschieden von den spezifischen chemischen Wirkungen. Die Salzwirkung beruht auf dem osmotischen Verhalten der Lösungen und ist folglich abhängig von der *Zahl* oder *Konzentration* der Moleküle und Ionen, ohne Rücksicht auf deren chemische Natur.

Füllt man — vorsichtig, damit die Flüssigkeiten sich nicht mischen — in den einen Schenkel einer U-förmigen Röhre destilliertes Wasser, in den andern eine Salzlösung, so beginnt an der Berührungsfläche sogleich ein Austausch der Bestandteile, Diffusion genannt. Wasser tritt in die Salzlösung über und Salz aus dieser in das Wasser, bis die Flüssigkeit überall in der Volumeneinheit gleich viele Moleküle oder Ionen enthält; wenn dieser Punkt erreicht ist, hat sie überall denselben Druck (dieselbe Spannung) und die Lösungen in beiden Schenkeln der Röhre werden *isotonisch* genannt.

Sind das Wasser und die Salzlösung durch eine Membran geschieden, die Wasser und Salz gleich leicht passieren läßt, so geht der Austausch in derselben Weise vor sich, und das Niveau in den Schenkeln der Röhre bleibt unverändert. Werden die kommunizierenden Röhren dagegen durch eine „semipermeable“ Membran getrennt, die nur das Wasser, nicht aber das Salz durchläßt, so diffundiert nur Wasser zum Salz hinüber, aber nicht umgekehrt, und das Niveau steigt daher in dem Schenkel, der die Salzlösung enthält, bis ein bestimmter von der Konzentration, d. h. von der Zahl der Moleküle und Ionen abhängiger Druck, der *osmotische Druck*, entstanden ist, der ein weiteres Eindringen von Wasser hindert. Der osmotische Druck kann also auch als die Kraft definiert werden, womit das Salz Wasser anzieht und festhält. Befinden sich Lösungen von verschiedenem osmotischen Druck auf jeder Seite der Membran, so strebt das Wasser von der, die den niedrigsten Druck hat, der *hypotonischen* Lösung, zu der konzentrierten oder *hypertonischen* Lösung, bis Isotonie erreicht ist; hypertonische Lösungen ziehen also Wasser aus hypotonischen. Alle tierischen Membranen sind für Wasser durchgängig, während die Salze sich verschieden verhalten; einzelne passieren fast ebenso ungehindert wie Wasser, die meisten weniger leicht und andere nur sehr schwer oder praktisch gesprochen nicht. Den

letzteren gegenüber verhalten die Zellen sich also wie semipermeable Membranen.

Der Inhalt der meisten Tier- und Pflanzenzellen setzt sich zusammen aus Lösungen anorganischer und organischer, mehr oder minder leicht diffundierender Salze (Kristalloide), und komplizierter organischer Verbindungen, z. B. Eiweiß (Kolloide), die nicht diffundieren. Das Festhalten an dem bestimmten, für jede Zelle besonderen Verhältnis zwischen diesen Bestandteilen ist eine Bedingung dafür, daß die Zelle normal funktionieren kann. Selbst sehr kleine Veränderungen können weitreichende Folgen für die Tätigkeit der Zellen haben, größere ihr Absterben bewirken. Solche mehr oder weniger eingreifende Veränderungen in Zusammensetzung und osmotischer Spannung — *Salzwirkung* — treten ein, wenn in den Organismus Salzlösungen eingeführt werden, die im Verhältnis zu den Flüssigkeiten der Zellen und des Körpers, z. B. dem Blut, hyper- oder hypotonisch sind. Es treten osmotische Strömungen auf, die danach streben, Isotonie herzustellen. Ist die fremde Lösung hypertonisch, so entzieht sie dem Gewebe Wasser (und gibt einen Teil ihres Salzes, wenn dieses diffundierbar ist, an die Zellen ab), ist sie hypotonisch, so nehmen die Zellen Wasser auf und nehmen an Volum zu. Makroskopisch kann man dies an Eidottern demonstrieren. Legt man einen Eidotter in eine konzentrierte Kochsalzlösung, so schrumpft er zusammen, und sein Inhalt nimmt eine stärker gelbe Farbe an; legt man ihn in destilliertes Wasser, so schwillt er auf, wird blaß und durchsichtig und ein Teil seiner Salze diffundiert in das Wasser, aber da das Wasser weit schneller in den Dotter eindringt, als die Salze austreten, platzt er schließlich. Ein ähnlicher gewaltsamer Tod kann wahrscheinlich besonders exponierte Zellen treffen, z. B. die der Magenschleimhaut, bei langdauernder Einwirkung von stark hypotonischen Lösungen (Trinkkuren).

Diese Versuche vermögen ebenso wie die verhältnismäßig einfachen Experimente mit verschiedenen Membranen außerhalb des Organismus doch nur in den gröbsten Umrissen die Salzwirkung zu veranschaulichen. Im lebenden Organismus sind die Verhältnisse unendlich viel komplizierter. Denn hier handelt es sich um Lösungen, die sowohl kolloide Substanzen wie Salze enthalten, die teils in die Zellen eindringen, teils nicht, und von denen jedes mit seinem Partiardruck wirkt. Die verschiedenen Zellen weichen in ihrem Verhalten den Salzen gegenüber sehr voneinander ab und zeigen oft eine spezifische Affinität zu bestimmten Substanzen. So dringen eine Anzahl Salze der festen Alkalien und Zuckerarten, die sehr leicht vom Darmepithel aufgenommen werden, beinahe gar nicht in die roten Blutkörperchen

ein, und Natriumsulfat geht rasch durch die Gefäßwände, wird aber nur schwer durch den Darm aufgenommen. Diese „elektive Fähigkeit" der Zellen, die eine so große Rolle bei der Resorption im Darm spielt, läßt sich zurzeit noch nicht befriedigend erklären.

2. Mehr über Salzwirkung. Wasser und Kochsalz.

Wasser wird nach der Gleichung $H_2O = H + OH$ dissoziiert, aber die Dissoziation ist so gering, daß sie ohne jeden physiologischen Einfluß ist. Reines Wasser erzeugt daher nur osmotische Veränderungen ohne komplizierende Ionenwirkungen. Die Salze verhalten sich je nach ihrer chemischen Natur verschieden. Das indifferente, leicht lösliche und leicht resorbierbare Chlornatrium, das einen normalen Bestandteil der Körperzellen ausmacht, hat innerhalb des Organismus ebenfalls fast nur osmotische Wirkung (Kochsalzfieber s. weiter unten), während andere leicht lösliche und resorbierbare Salze, z. B. Alkalikarbonate, Jodkalium, Bromkalium usw., sowohl Salzwirkungen wie spezifische Ionenwirkungen ausüben.

Wie im vorhergehenden entwickelt worden ist, richtet sich die Art der osmotischen Veränderungen danach, ob die benutzten Salzlösungen eine größere oder geringere Konzentration haben als der Zellinhalt. Ob eine Lösung mit bestimmten Zellen, z. B. den roten Blutkörperchen des Menschen isotonisch ist, kann man erfahren, indem man beobachtet, ob sie ihr Volum ändern. Konstantes Volum ist ein Produkt aus gleichem inneren und äußeren Druck; eine Lösung, die denselben osmotischen Druck hat wie die Zellen, läßt deren Volum daher unverändert. Damit ist nicht gesagt, daß sie indifferent sei; enthält die Lösung Salze, für die die Zelle überhaupt durchlässig ist, so geht, wenn Zelle und Lösung nicht genau die gleiche Zusammensetzung haben, ohne jede Volumänderung eine gegenseitige Diffusion oder ein Austausch von Bestandteilen vor sich, durch den die chemische Beschaffenheit der Zelle geändert wird. Die physikalische Isotonie ist daher nicht gleichbedeutend mit *physiologischer Isotonie.* Streng genommen ist selbst die sogenannte physiologische Kochsalzlösung nicht physiologisch, denn jede Zelle enthält, um nur die Metalle zu nennen, außer Natrium auch Kalium, Magnesium und Calcium. Für die normale Funktion der Zellen ist es nicht nur erforderlich, daß alle diese Ionen zugegen sind, sondern sie müssen auch — wenigstens angenähert — in dem richtigen gegenseitigen Mengenverhältnis vorhanden sein. Wenn das Gewebe oder isolierte Zellen von einer reinen Kochsalzlösung überschwemmt werden, so wird das Gleichgewicht

dadurch gestört, daß die übrigen Ionen teilweise von den Natriumionen verdrängt werden (Jaques Loeb). Im tierischen Organismus überwiegt jedoch das Kochsalz im Verhältnis zu andern Salzen so bedeutend, daß seine Wirkungen als Musterbeispiel für die *reine Salzwirkung*, die in diesem Kapitel näher betrachtet werden soll, gelten können. Auch das Wasser soll hier besprochen werden, da seine Wirkungen denen sehr verdünnter Salzlösungen entsprechen.

Spezielle Salzwirkungen. Wasser und hypotonische Salzlösungen bringen, wenn sie genügend lange mit dem Gewebe in Berührung kommen, die Zellen zum Aufquellen, indem sie sie wasserhaltiger machen und ihnen einen Teil der diffundierbaren Salze entziehen. Dadurch kann Wasser schädlich wirken; so gehen viele Salzwasserfische in gewöhnlichem und Süßwasserfische in destilliertem Wasser zugrunde, auch wenn für beständige Luftzufuhr gesorgt ist (Schmiedeberg). Hypertonische Lösungen lassen umgekehrt, dadurch daß sie Wasser anziehen, das Gewebe schrumpfen.

Doch werden nicht alle Gewebe gleich stark angegriffen. Auf die menschliche **Haut** hat Wasser keinen tieferen Einfluß, da sie von dem Sekret der Talgdrüsen durchzogen ist, das das Eindringen von Wasser hindert. Nur bei sehr langdauernden Bädern findet eine oberflächliche Erweichung statt, hauptsächlich an den Handflächen, Fußsohlen und Fingerspitzen, wo die Talgdrüsen fehlen. Beim Baden in stärkeren Salzlösungen wird die Haut gereizt. Anfangs wird sie blaß und blutarm, aber bald wird die Gefäßkontraktion von Hyperämie und Rötung abgelöst. Die Herzaktion, die zu Beginn beschleunigt ist, wird langsam. Man hat gefunden, daß die Harnstoffausscheidung und ebenso die Sauerstoffaufnahme und Kohlensäureausscheidung zunimmt. Diese Wirkungen sind indessen sehr von der Temperatur des Bades abhängig. Resorption von Salzen durch die Haut findet nirgends statt.

Auf **Wundflächen** wirken sowohl hypo- wie hypertonische Lösungen reizend und erzeugen Brennen, isotonische Lösungen neutral reagierender Salze verursachen dagegen keinen Schmerz. Sehr konzentrierte Lösungen trocknen das Gewebe, gleichgültig ob es lebend oder tot ist, so stark aus, daß das Wachstum von Mikroorganismen verhindert wird. (Beispiele: Nahrungsmittel werden durch Einsalzen konserviert; Wundflächen halten sich rein, wenn man sie mit Zucker bestreut; letzteres ist ein altes, in der vorantiseptischen Zeit gebräuchliches Wundmittel.)

Die gesunde **Magenschleimhaut** ist undurchdringlich für Wasser, das bekanntlich nicht im Magen resorbiert wird. Namentlich wenn die Resistenz der Schleimhaut durch Krankheit herabgesetzt ist,

können verdünnte Salzlösungen vermutlich ein Aufquellen hervorbringen, daß zum Absterben des alten und zur Regeneration neuen Epithels führt. Man erklärt in dieser Weise den günstigen Einfluß, den viele salzarme Mineralwässer bei chronischem Katarrh haben. Lösungen, die bedeutend konzentrierter sind als das Blut, erzeugen Reizsymptome, Hyperämie, Schmerzen, Übelkeit und Erbrechen. Größere Mengen wasseranziehender Salze in Substanz rufen akute Gastroenteritis hervor (Selbstmorde in China mit trockenem Kochsalz). Der diätetische Gebrauch des Kochsalzes beruht außer auf seiner Bedeutung als unentbehrliches anorganisches Nahrungsmittel hauptsächlich darauf, daß es ein dem Geschmack angenehmes Gewürz ist. Im **Darm** rufen konzentrierte Lösungen Reizung und Peristaltik hervor und wirken, wenn das Salz nicht bald resorbiert wird, abführend. Schwer resorbierbare neutrale Salze wirken immer abführend, ob sie in verdünnter oder konzentrierter Lösung gegeben werden; sie sollen in einem besonderen Kapitel behandelt werden.

Muskeln und **Nerven** sterben in hypo- und hypertonischen Lösungen bald ab. In isotonischer Kochsalzlösung werden Kontraktions- und Leitungsfähigkeit besser bewahrt, aber doch auch hierin verhältnismäßig rasch aufgehoben, vermutlich weil die Na-Ionen, wie oben erwähnt, an die Stelle anderer, speziell der Calcium- und Kaliumionen treten. Enthält die Lösung auch diese Metallionen, so bleibt die Tätigkeit der Zelle länger erhalten. So kann der diastolische Stillstand, der bekanntlich bald eintritt, wenn das isolierte Froschherz nur mit physiologischer Kochsalzlösung gespeist wird, mit Hilfe der Ringerschen Lösung, die zugleich Natriumkarbonat, Chlorcalcium und Chlorkalium enthält, eine Zeitlang hinausgeschoben werden.

Die **roten Blutkörperchen** schrumpfen in hypertonischen Lösungen zusammen und quellen in hypotonischen auf, wenn die Lösungen Salze enthalten, die nicht oder nur schwer in sie eindringen. Sie behalten aber, wie gesagt, ihre Größe unverändert bei in Lösungen, die mit dem Serum isotonisch sind. Für die Säugetiere ist das eine 0,9proz. Kochsalzlösung, für Frösche eine 0,6proz. Lösung.

Der osmotische Druck des **Blutes,** der hauptsächlich durch die anorganischen Salze des Serums und der Blutkörperchen bedingt ist, hält sich mit großer Hartnäckigkeit konstant. Aufnahme von fester oder flüssiger Nahrung, Durst, große Flüssigkeitsverluste, Wasserretention bei Herz- oder Nierenkrankheiten verändern den Druck nur innerhalb sehr enger Grenzen. Selbst wenn man hypo- oder hypertonische Lösungen in großer Menge direkt in eine Vene injiziert, verschwindet der Überschuß von Wasser oder Salzen sehr rasch aus dem Blute.

Diese vollkommene Regulierung wird wahrscheinlich durch die Kapillarwände und Nieren im wesentlichen auf folgende Weise bewerkstelligt:

Wenn Wasser und *hypotonische Salzlösungen* ins Blut aufgenommen worden sind, werden die Nieren von einem wässerigen Material versorgt und sondern eine vermehrte Urinmenge ab. Schon bevor die Diurese begonnen hat, erfolgt der Ausgleich des osmotischen Drucks auch auf andere Weise: es tritt nämlich Wasser aus den Gefäßen ins Gewebe aus und kehrt von dort, wenn die Diurese in Gang gekommen ist, wieder in die Gefäße zurück. Bei Injektion von großen Mengen *isotonischer Lösungen* ins Blut wird dessen osmotischer Druck nicht verändert, aber es wird in dem Sinn verdünnt, daß das gegenseitige Verhältnis von Blutkörperchen und Serum verschoben wird. Sollmanns Versuche zeigen, daß auch in dieser Hinsicht eine ausgeprägte Tendenz zur Bewahrung der normalen Mengenverhältnisse besteht. Die injizierte Lösung verschwindet aus der Blutbahn, noch ehe irgendwelche Diurese eingetreten ist; sowohl das Wasser wie die Salze haben nach wenigen Minuten zum größten Teil die Gefäße verlassen, und nach $^1/_2$ Stunde ist die Zusammensetzung des Blutes in jeder Hinsicht dieselbe wie vorher. Später kehren sie nach und nach zurück und werden unter gesteigerter Diurese durch die Nieren ausgeschieden. Bringt man eine *hypertonische Salzlösung* ins *Blut*, so erfolgt rasch ein starker Zustrom von Wasser aus dem Gewebe in die Gefäße, so daß das Gewebe austrocknet, und die vorläufig im Blut gebildete Salzlösung wird durch eine rasch eintretende Diurese ausgeschieden. Ein Teil des injizierten Salzes diffundiert zunächst ins Gewebe und kehrt später in Form verdünnter Lösungen zurück, die ebenfalls durch den Urin ausgeschieden werden. Das schließliche Resultat der Salzdiurese ist also, wenn der Durst nicht gestillt wird, daß der Organismus Wasser verliert. Die reine Salzdiurese wird bei einer Reihe von Salzen dadurch unterstützt, daß sie das Nierenepithel zu einer lebhafteren Sekretion anspornen.

Injiziert man *große Mengen* konzentrierter Salzlösungen subkutan oder intravenös, so erhält man die extremsten osmotischen Wirkungen. Die roten Blutkörperchen trocknen aus, schrumpfen und ballen sich zu Thromben zusammen, die die feineren Gefäße ausfüllen. Bei Säugetieren stellt sich Steigerung der Reflexerregbarkeit ein, Tremor und motorische Schwäche, später Bewußtlosigkeit und Koma, begleitet von Krämpfen, die immer häufiger werden und in Tetanus enden. Der Blutdruck hält sich bis kurz vor dem Tode, der meist im Anschluß an einen starken Krampfanfall eintritt, ziemlich unverändert. Die Symptome sind ungefähr dieselben bei allen indifferenten Salzen und ebenso auch bei andern wasserabsorbierenden Substanzen, z. B. Zucker. Sie beruhen wahrscheinlich darauf, daß dem Zentralnervensystem Wasser entzogen wird (vgl. das Auftreten von Krämpfen infolge von Austrocknung des Organismus bei starker Diarrhöe und Cholera).

Der Urin. Wasser sowie Lösungen indifferenter, leicht resorbierbarer Salze, mögen sie verdünnt oder konzentriert sein, steigern die Urinmenge. Auch die Zusammensetzung des Urins wird verändert. Größere Salzmengen, die eine lebhafte Diurese erzeugen, haben, wenn man gleichzeitig durch genügende Wasserzufuhr die Austrocknung der Gewebe verhindert, etwas verminderte Ausscheidung von Stickstoff zur Folge. Gibt man dagegen zur Ausscheidung der Salze ungenügende Wassermengen, so daß das Wasser den Geweben ent-

nommen werden muß, so tritt erhöhter Eiweißverbrauch und vermehrte Harnstoffausscheidung auf. Diese ist also keine direkte Salzwirkung, sondern Vertrocknungsfolge. Nach reichlichem Wassertrinken hat der Urin ein niedriges spezifisches Gewicht, blasse Farbe und ist relativ arm an festen Bestandteilen. Die absolute Menge oder Tagesmenge der Salze ist dagegen gesteigert, denn das vom Blut an das Gewebe abgegebene Wasser kehrt in Form verdünnter Salzlösungen in die Gefäße zurück, d. h. die Gewebe werden ausgewaschen. Auch die absolute Menge der stickstoffhaltigen Bestandteile, speziell des Harnstoffes, steigt, was man dahin gedeutet hat, daß Wasser den Eiweißumsatz steigere. Ob der Einfluß so bedeutend ist, wie angenommen wird, ist zweifelhaft, denn in der Regel sinkt schließlich die Harnstoffmenge wieder trotz fortgesetzter Diurese; dies zeigt, daß die zuerst auftretende Mehrausscheidung zum Teil jedenfalls davon herrührt, daß Harnstoff und ähnliche Stoffwechselprodukte gleich den Salzen nur ausgewaschen werden (Organismusauswaschung).

Bei chemischen Umsetzungen zwischen den eigenen Salzen des Körpers und dem eingeführten Salz ändert sich auch das Verhältnis zwischen den anorganischen Bestandteilen des Urins. Von besonderer Bedeutung ist das Verhalten der Kaliumsalze zum Kochsalz. Es findet eine teilweise Umsetzung nach folgendem Schema statt: $K_2CO_3 + 2\,NaCl = 2\,KCl + Na_2CO_3$. Aus dem einen Salz entstehen also zwei Salze, die beide ausgeschieden werden sollen, und beide legen Beschlag auf Wasser. Man glaubte hierin die Erklärung dafür zu finden, daß die Kaliumsalze stärker diuretisch wirken als die Natriumsalze. Wichtiger ist jedoch nach neueren Untersuchungen der verschiedene Einfluß der Ionen auf den Wasserhaushalt des Körpers. Natriumionen bewirken Wasserretention in den Gewebskolloiden — vgl. die rasche Gewichtszunahme beim Gebrauch großer Dosen von Natriumbikarbonat bei Diabetesacidose — während Kaliumionen die umgekehrte Wirkung haben, Entquellung. Man hat dies auch so ausgedrückt, daß die ersteren „Ödembereitschaft", die letzteren „Diuresebereitschaft" der Gewebe hervorrufen. Über den Beitrag der Kohlensäure zur Diurese s. das betreffende Kapitel.

Auch wenn die oben angeführte chemische Gleichung die diuretische Wirkung nicht erklärt, so hat sie doch in anderer Richtung Anspruch auf Beachtung. Sie läßt nämlich erkennen, daß der Organismus bei starker Zufuhr von Kaliumsalzen allmählich an Chlornatrium verarmt; schließlich stellt sich ein ausgesprochener Kochsalzhunger mit Drang nach stark gesalzener Nahrung ein. Bunge zeigt an einer Reihe sehr interessanter Beispiele, wie bei Menschen und Tieren, die sich vorwiegend oder ausschließlich von der kaliumreichen Pflanzennahrung nähren, ein starker Drang nach Kochsalz vorhanden ist,

während der Kochsalzbedarf bei animalischer Kost, die verhältnismäßig viel reicher an Natrium ist, sehr gering ist. Die pflanzenfressenden Haustiere, z. B. Kuh oder Pferd, verzehren wie bekannt reines Kochsalz mit Begier, während Hund oder Katze Widerwillen gegen gesalzenes Fleisch äußern. In vielen Reisebeschreibungen wird berichtet, daß Salz bei wilden Volksstämmen, die eine vegetarische Lebensweise führen, ein hochgeschätzter Artikel sei. Von den fleischessenden Jäger- und Nomadenstämmen, die nicht säen und ernten, sondern von Fleisch und Milch ihrer Herden leben, wird es nicht vermißt oder ist sogar so überflüssig, daß das Wort Salz in ihrem Sprachschatz gar nicht vorkommt. In abgeschwächtem Grade kommt dasselbe bei den Kulturnationen zum Vorschein: es besteht ein bedeutender Unterschied im Salzverbrauch zwischen der ackerbauenden, Pflanzenkost essenden Landbevölkerung und den fleischessenden Stadtbewohnern; so wird laut statistischen Angaben in Frankreich auf dem Lande dreimal so viel Kochsalz pro Individuum verbraucht wie in den Städten.

Therapeutische Anwendung. Kochsalz in Substanz wird innerlich als *Brechmittel* und bei *Lungenblutungen* angewandt. Die hämostatische Wirkung beruht, wie angenommen wird, darauf, daß die Erregung der Vagusendigungen des Magens reflektorisch Verengerung der kleinen Lungenarterien hervorruft. Größere Mengen trocknen Kochsalzes, z. B. $^1/_4$—$^1/_2$ Kilo, erzeugen wie jede andere wasseranziehende Substanz heftige Gastroenteritis. Zusatz von Kochsalz zu einem Klysma erhöht die laxierende Wirkung. Bei *Kollapszuständen* und bei *großen Flüssigkeitsverlusten*, z. B. bei Cholera oder bei Blutungen im Verlauf von Operationen oder Geburten, injiziert man subkutan oder intravenös physiologische Kochsalzlösung, um den Blutdruck zu heben. In den letzten Jahren ist man darauf aufmerksam geworden, daß nach solchen Injektionen, namentlich bei Kindern, sehr häufig Fieber auftritt, das sogenannte „Kochsalzfieber“. Die Ursache ist wahrscheinlich, daß die reine Kochsalzlösung — die ja wie eben entwickelt nur physikalisch, nicht physiologisch isotonisch ist — Störungen in der chemischen Zusammensetzung der Gewebe und damit Zellenschädigungen hervorbringt, wodurch „pyrogene“ Stoffe gebildet werden. Zugunsten dieser Erklärung spricht die Beobachtung, daß Calciumsalze das Kochsalzfieber aufheben (Heubner u. a.) und daß calciumfällende Säuren Temperaturerhöhung hervorrufen (Starkenstein). Jedenfalls erscheint es rationell, wenn größere Mengen intravenös injiziert werden sollen, die Ringersche Lösung oder „Normosal“ zu benutzen, die außer Kochsalz auch Natriumkarbonat, Kaliumchlorid und Calciumchlorid enthalten. Die Wirkung ist indes nicht von langer Dauer, da die reinen Salzlösungen rasch die Gefäße verlassen (vgl. S. 348). Benutzt man eine 6—7 proz. Gummilösung, so hält das Kolloid das Wasser in den Gefäßen zurück und die Wirkung wird verlängert (s. Fig. 33); solche Lösungen wurden

in großer Ausdehnung im letzten Krieg angewandt (Zusammensetzung dieser Lösungen siehe unter „Präparate").

Seine größte medizinische Bedeutung hat das Chlornatrium als Bestandteil vieler *natürlicher* **Mineralwässer.** Man versteht darunter Lösungen, die dadurch entstanden sind, daß Wasser während seiner Passage durch verschiedene Erdschichten Salze und oft zugleich bedeutende Mengen Kohlensäure aufgenommen hat. Sie werden teils äußerlich zu Bädern, teils zu methodischen Trinkkuren benutzt.

Fig. 33. *Narkotisierte Katze. Die Buchstaben geben die Höhe des Blutdruckes an. a: Nach Blutentnahme, entsprechend 33% der Blutmenge des Tieres. b: Unmittelbar nach Injektion einer entsprechenden Menge Ringerlösung. c: 20 Minuten später. d: Weitere Entnahme von 10% des Blutes. e: Nach Injektion einer entsprechenden Menge Ringerlösung. f: 27 Minuten später. Atmung aussetzend. g: Nach Injektion einer dem Gesamtblutverlust entsprechenden Menge Gummi-Salzlösung. Normale Atmung. h: $3^1/_2$ Stunden später.* (*Nach Bayliss.*)

Ob von den verschiedenen Salzen jedes seinen spezifischen Reiz auf die Haut ausübt, ist unbekannt. Vermutlich ist ihr Verhalten dem Wasser gegenüber das Bestimmende, so daß die Salze, die am stärksten wasseranziehend sind, z. B. Chlorcalcium, die wirksamsten sind.

Die Bestandteile, die in einem Mineralwasser nur in sehr geringer Menge vorhanden sind, spielen bei *Badekuren* keine Rolle. Über diesen Punkt scheint noch vielfach Unklarheit zu herrschen; in den Prospekten der Kurorte sieht man oft Milligramme von Jod- und Bromverbindungen sorgfältig hervorgehoben, ebenso wie ein kleiner Eisengehalt

benutzt wird, um von „Stahlbädern" zu sprechen. Da die Salze nicht resorbiert werden und in sehr verdünnter Lösung auch nicht auf die Haut wirken, sind die Bäder in salz- und kohlensäurearmen Wässern wie Bäder in gewöhnlichem Wasser anzusehen, d. h. sie wirken nur durch ihre Temperatur, nicht durch ihre chemischen Bestandteile. Ferner ist es selbstverständlich gleichgültig, ob die Mineralwässer warm der Erde entströmen oder durch Steinkohle erwärmt werden. Der „natürlichen Wärme" oder etwa gar der Erwärmung durch die Sonne besondere Bedeutung zuzuschreiben, ist Aberglaube.

Bei innerlichem Gebrauch kommen zum Teil der osmotische Druck oder die Konzentration der Wässer, zum Teil die spezifischen Wirkungen der einzelnen Salze in Betracht. Auch hier sind die in verschwindender Menge vorhandenen Bestandteile wahrscheinlich bedeutungslos und Bezeichnungen wie Jodwässer und Bromwässer meist inkorrekt, weil Jod und Brom in der Regel nur in Mengen vorhanden sind, denen — abgesehen von bestimmten Fällen, z. B. da, wo es sich um die Beziehungen zwischen Jod und Schilddrüse handelt — höchstens von homöopathischer Seite Wirkungen zugeschrieben werden können. Daß die Kurorte trotz der minimalen Salzmengen, mit denen oft operiert wird, bei vielen Krankheiten Resultate erreichen, die eine andere Behandlung nicht aufweisen kann, erklärt sich daraus, daß sie außer den Wässern viele andere Hilfsmittel besitzen, auf die man im Hause des Patienten verzichten muß. Veränderte klimatische Verhältnisse, regelmäßiges Leben, Körperbewegung, Aufenthalt in freier Luft, zweckmäßige Diät, Befreiung von allen Lasten des täglichen Lebens, bei nervösen Leiden die Suggestion, die der Glaube an die heilende Macht der Quellen ausübt, und nicht zum wenigsten die auf Massenbehandlung weniger Krankheitsgruppen sich gründende Erfahrung der Badeärzte — alles das sind Faktoren, die mehr als genügend sind, den Nutzen der Badereisen verständlich zu machen.

Die wichtigsten Indikationen für **Kochsalzwässer** sind folgende.

Chronischer Magen- und *Darmkatarrh.* Man benutzt hierbei die schwächeren Kochsalzwässer zu Trinkkuren, die man als ein Baden der Schleimhäute ansehen kann. Die Wässer begünstigen, ob sie eine größere oder geringere Konzentration als das Blut haben, nach dem, was oben über die lokale Wirkung der Salzlösungen auf Schleimhäute gesagt ist, die Abstoßung des pathologisch veränderten Epithels. Die Magenverdauung wird nach neueren Versuchen etwas durch Chlornatrium gehemmt, und die Acidität des Mageninhaltes nimmt ab, da, namentlich wenn die Salzlösung nicht sehr verdünnt ist, eine Aus-

scheidung alkalisch reagierender Flüssigkeit in den Magen erfolgt. Die Resorption wird nach Brandls Versuchen durch mittelstarke, z. B. 2 proz. Lösungen, die die Magenschleimhaut mäßig reizen, befördert. Chlornatrium wird auf allen Schleimhäuten ausgeschieden, und man nimmt an, daß es das Sekret dünnflüssiger und schleimauflösend macht. Darauf basiert die Anwendung bei *chronischen, trockenen Katarrhen in den Luftwegen* und bei *Schleimhautkatarrhen in den weiblichen Genitalorganen* (Endometritis, Sterilität, Neigung zu Abort). Ein großes Kontingent zur Klientel der Kochsalzbrunnen stellen *Stoffwechselerkrankungen*, namentlich die *harnsaure Diathese* und der chronische *Rheumatismus*. Bei der letztgenannten Krankheitsgruppe werden die stärkeren hautreizenden Wässer angewandt; eine Hauptrolle spielt hier die Temperatur der Bäder. Bei Arthritis urica ist die erste Wirkung der Badebehandlung oft ein akuter Anfall (während des Badens wird wie während der gewöhnlichen Podagraanfälle die Ausscheidung von Uraten gesteigert), aber das schließliche Resultat scheint oft eine längere anfallfreie Periode zu sein. Bei *Adipositas* werden oft Homburgs oder Kissingens schwache Kochsalzwässer empfohlen (in Verbindung mit vernünftig geregelter Lebensweise). Welche Rolle die eigentliche Trinkkur an diesen Orten für die Abmagerung spielt, ist zweifelhaft.

Skrofulöse Leiden der verschiedensten Art, namentlich Lymphdrüsentuberkulose, werden mit den stärkeren Kochsalzwässern behandelt. Häufiger als nach den alten Spezialkurorten (z. B. Kreuznach) schickt man mit derartigen Leiden behaftete Patienten jetzt in besondere am Meer gelegene Kuranstalten, Küstensanatorien, wo das Baden in Verbindung mit der Einwirkung der reinen, salzhaltigen Luft, dem Freiluftleben, der Abhärtung und chirurgischer Behandlung oft zu sehr günstigen Resultaten führt. Von *Hautkrankheiten* werden die auf tuberkulöser Grundlage beruhenden am besten beeinflußt. Bei andern Hautkrankheiten, z. B. *chronischen Ekzemen*, kann die Hautreizung nützlich wirken, indem sie die Zirkulation und Ernährung der Haut verbessert, kann aber auch Exazerbationen hervorrufen.

Präparate.

Natrium chloratum, Natriumchlorid, Chlornatrium, Kochsalz, NaCl. Weiße Würfel, löslich in 2,9 Teilen Wasser von gewöhnlicher Temperatur, nur wenig mehr in kochendem Wasser löslich. *Innerl.* als Brechmittel 1—2 Teelöffel des trockenen Salzes. *Äußerl.* zu einem Klistier 1—2 Eßlöffel auf $^1/_2$—$^3/_4$ l Wasser, zur *Inhalation* 1—2 proz. Lösung. Zu einem Vollbad für Erwachsene (etwa 250—300 l Wasser) nimmt man 5—10 Kilo des unreinen braunen „spanischen Salzes“ oder Steinsalz, wo dies billiger ist.

Solutio Natrii chlorati physiologica, physiologische Kochsalzlösung. Sterilisierte Lösung auf 1000 g 9 g Natriumchlorid enthaltend. *Äußerl.* zu subkutanen oder intravenösen Infusionen $^1/_2$—1 l oder mehr.

Ringersche Lösung: Es gibt mehrere Rezepte, z. B. Natriumchlorid 8,0, Natriumkarbonat 1,0, Calciumchlorid 0,1, Kaliumchlorid 0,075, Wasser ad 1000.

Normosal, sterile Salzmischung, nach Analyse des menschlichen Blutserums hergestellt. Das Ausfallen der Kalksalze ist durch Anwendung der komplexen Glykokoll-Chlorkalziumverbindung verhindert. Anwendung nach Gebrauchsanweisung.

Gummi-Salzlösung. 60—70 g reines, farbloses arabisches Gummi werden in 1 Liter 0,9proz. Kochsalzlösung gelöst. Calciumzusatz ist überflüssig, da Gummi selber kalkhaltig ist. Muß filtriert und sterilisiert werden und soll an Tieren ausprobiert sein.

Natürliche **Kochsalzwässer.** Chlornatrium findet sich in den meisten Mineralwässern, aber nur die, wo es den Hauptbestandteil bildet, heißen Kochsalzwässer. Man unterscheidet zwischen *schwachen Quellen*, die unter 1,5% Kochsalz enthalten und innerlich wie äußerlich angewandt werden (zum Trinken dienen vorzugsweise die kohlensäurereichen) und *stärkeren Quellen* und *Solen*, die bis zu 25—26% Chlornatrium enthalten und ausschließlich zu Badekuren dienen (an manchen Orten werden auch aus den konzentrierten Quellen durch Verdünnung und Einpressen von Kohlensäure Trinkwässer bereitet).

1. *Schwache Kochsalzwässer: Kissingen* in Unterfranken (0,2—1,2%), *Homburg* in Hessen-Nassau (0,3—1%), beide sehr kohlensäurereich, *Salzschlirf* in Hessen-Nassau (etwa 1%) und *Kreuznach* in der Rheinprovinz (0,6—1,4%), sämtliche mit kalten Quellen. Zu den wichtigsten warmen Kochsalzquellen gehören *Wiesbaden* in Hessen-Nassau mit dem berühmten, reichströmenden Kochbrunnen (0,7%, 68°) und *Baden-Baden* im Großherzogtum Baden (mehrere Quellen mit etwa 0,2% NaCl und zwischen 44—64° schwankenden Temperaturen).

2. *Stärkere Kochsalzwässer: Nauheim* in Hessen-Darmstadt (1,7—2,4%, 28—35°), Oeynhausen in Westfalen (2,8—3,3%, 27—34°) und mehrere andere deutsche Kurorte. Sehr reichhaltige Kochsalzwässer finden sich in *Bex* im Kanton Waadt im Rhonetal, *Ischl* im Salzkammergut, *Reichenhall* in Bayern. Mehrere dieser Wässer entspringen aus Salzgruben und sind nahezu gesättigte Lösungen mit einem Kochsalzgehalt von 25—26%. Aus den Kochsalzwässern wird die sogenannte „Mutterlauge“ hergestellt, indem man sie solange eindampft, bis das Kochsalz auskristallisiert; die zurückbleibende konzentrierte Flüssigkeit enthält also die leichter löslichen Salze. Bei noch weiterer Eindampfung erhält man das sogenannte Mutterlaugensalz. Die bekannte „Kreuznacher Mutterlauge“, die früher in alle Welt versandt wurde, jetzt aber mehr und mehr durch gewöhnliches Salz oder Staßfurter Salz ersetzt wird, enthält etwa 33% Chlorcalcium, 3% Chlormagnesium, Chlorkalium und Chlorlithium, beide in einer Menge von etwa 1,5% und gegen 6% Bromkalium, aber nur wenig über 3% Kochsalz.

Die Kochsalzmenge des Meerwassers variiert in den verschiedenen Kurorten je nach der geographischen Lage stark. Es enthält im westlichen Teile der Ostsee etwa 1%, in der Nordsee gegen 2,5% und im Mittelmeer 3—4% Chlornatrium. Sehr besuchte Seebäder sind *Fanö, Helgoland, Scheveningen, Ostende, Trouville*, sämtlich an den Küsten der Nordsee und des Kanals gelegen, sowie *Biarritz* im Golf von Biskaya.

3. Schwer resorbierbare Salze. Gruppe des Glaubersalzes.

Die Alkalisalze verhalten sich, was ihre Resorption im Darm angeht, verschieden. Im Gegensatz zu Chloriden, Bromiden, Jodiden und Nitraten, überhaupt den Salzen einbasischer Säuren, die sehr leicht aufgenommen werden, ins Blut übergehen und, wie im vorigen Kapitel gezeigt worden ist, diuretisch wirken, werden eine Reihe Alkalisalze der zwei- und dreibasischen Säure sehr langsam resorbiert. Sie verbleiben nicht nur selber im Darm, sondern verhindern auch, daß das dort vorhandene Wasser resorbiert wird. Der Darminhalt bleibt dünnflüssig, wird im Dickdarm nicht eingedickt und wird entleert, ohne daß eine stärkere Peristaltik notwendig ist. Die leicht löslichen, aber schwer resorbierbaren Alkalisalze wirken daher laxierend; man nennt sie *salinische Abführmittel* oder nach ihrem bekanntesten Vertreter die Glaubersalzgruppe. Die wichtigsten hierher gehörenden Substanzen sind die *Sulfate*, *Phosphate*, *Tartrate* und *Citrate der Alkalimetalle* sowie das *Magnesiumsulfat*.

Wirkungen. Das Charakteristische an diesen Salzen im Vergleich mit den vegetabilischen Abführmitteln ist also, daß sie Darmentleerungen hauptsächlich dadurch herbeiführen, daß sie die *Wasserresorption einschränken*. Daß sie diese Wirkung haben, ist experimentell bewiesen: gibt man Hunden mit Blinddarmfistel gleiche Mengen isotonischer Kochsalz- und Glaubersalzlösungen, so erscheint von der Kochsalzlösung nichts in der Fistel, da sie unterwegs resorbiert wird, während vor Ablauf einer Stunde 75—90% der Glaubersalzlösung durch die Öffnung ausfließen. Wasser ist folglich für die Wirkung notwendig; gewöhnlich rufen die Salze indessen auch, wenn sie in trockenem Zustande gegeben werden, Abführung hervor, weil im Darmkanal meist ein genügender Wasservorrat vorhanden ist; läßt man aber das Tier erst dursten, bis dieser verbraucht ist, so bleiben die sonst laxierenden Glaubersalzdosen ohne Wirkung. — Wahrscheinlich kommt auch eine leichte Schleimhautreizung zustande, und die dadurch ausgelöste Peristaltik und gesteigerte Sekretion trägt dazu bei, den Darminhalt dünnflüssig zu machen. Ferner entstehen bei der teilweisen Reduktion der Sulfate im Darm kleine Mengen Schwefelwasserstoff, aber im ganzen wirken die Salze minder reizend und verursachen weniger Hyperämie und Schmerzen als die vegetabilischen Abführmittel.

Daß die abführenden Salze *das Wasser im Darmkanal zurückhalten*, hängt einfach davon ab, daß sie stärker Wasser anziehen als die Zellen. Ihr Verhalten im Darm zeigt in dieser Hinsicht eine vollkommene Übereinstimmung mit ihrem Verhalten gegenüber toten

kolloiden Substanzen. Legt man dünne, homogene Leim- oder Gelatineplatten oder Stücke von einer tierischen Membran (Schweinsblase) in verschiedene Salzlösungen, so nehmen sie Wasser in höchst verschiedener Menge auf, so daß sich die Salze in eine Reihe ordnen lassen, deren äußerste Glieder auf der einen Seite von Chloriden und andern Salzen einbasischer Säuren, auf der anderen Seite von Sulfaten, Phosphaten usw. gebildet werden. In Lösungen der erstgenannten Salze nehmen Leimplatten und Membranstücke viel Wasser auf (quellen stark), in Lösungen der letztgenannten weit weniger, denn je stärker das Wasser von den Salzen mit Beschlag belegt wird, desto weniger bleibt für die kolloide Substanz übrig.

Ob Glaubersalz usw. nur Wasser zurückhalten oder ob sie zugleich eine *Ausscheidung von Wasser aus dem Blut in den Darm bewirken*, ist eine oft erörterte Frage. Versuche mit isolierten Darmschlingen haben wechselnde Resultate ergeben. Wahrscheinlich ist es von Bedeutung, wieviel Wasser sich gleichzeitig mit den Salzen im Verdauungskanal befindet. Sind sie in verdünnten, hypotonischen Lösungen vorhanden, so wird erst Wasser resorbiert, bis die Lösung mit dem Blut isotonisch geworden ist, dann verbleibt der Rest des Wassers im Darm. Sind sie dagegen in konzentrierten, hypertonischen Lösungen anwesend, so vermögen sie vermutlich Wasser aus dem Blut anzuziehen, namentlich wenn dieses seinen Verlust leicht aus außergewöhnlichen Quellen, z. B. pathologischen Flüssigkeitsansammlungen, decken kann. Daß Ödeme beim Gebrauch abführender Salze verschwinden, braucht indessen nicht auf eine Wasserabsorption aus dem Blute zu deuten, sondern kann auch darin seine Ursache haben, daß der normale Wasserverlust durch Haut, Lungen und Nieren austrocknend wirkt, wenn der Zufluß aus dem Darm gehemmt ist.

Man hat auf verschiedene Weise versucht herauszufinden, *warum die Sulfate und die verwandten Salze so schwer resorbiert werden.* Hofmeister hat in sehr umfassenden Untersuchungen Resultate erhalten, die auf ein gesetzmäßiges Verhältnis zwischen der Resorption der Salze und ihrer Wirkung auf gelöstes Eiweiß (Globuline) deuten. Er fand, daß die schwer resorbierbaren Salze viel stärker eiweißfällend wirkten als die leicht resorbierbaren, vermutlich weil sie stärker Wasser anziehen und daher dem Eiweiß das Wasser, worin es gelöst ist, entziehen. Eine Eiweißfällung in der lebenden Schleimhaut läßt sie schrumpfen und macht sie weniger durchlässig; nach dieser Auffassung ist es also in letzter Instanz die Wasserattraktion der Salze, die den Grund für die langsame Resorption bildet.

Gibt man Glaubersalz oder Bittersalz in so großen Dosen, daß die abführende Wirkung rasch eintritt, so findet man fast die ganze Salz-

menge in den flüssigen Entleerungen wieder, und die Diurese nimmt ab. Gibt man sie in sehr verdünnter Lösung, in so kleinen Dosen, daß sie nicht abführend wirken, oder verlängert man ihren Aufenthalt im Darm durch Opium, so werden sie nach und nach resorbiert, ins Blut aufgenommen, durch die Nieren ausgeschieden und bewirken wie die leicht resorbierbaren Salze eine Steigerung der Diurese.

Da die Salze in verdünnter Lösung teilweise in Ionen zerlegt sind, kommt nicht nur die Resorption des ganzen Moleküls, sondern auch die der Ionen in Betracht. Von den positiven Ionen werden Kalium und Natrium sehr rasch resorbiert, Magnesium sehr langsam, von den negativen am schnellsten Chlor und dann mit abnehmender Geschwindigkeit Brom und Jod, SO_4 dagegen sehr langsam. Vom Glaubersalz wird also der basische Teil am schnellsten resorbiert, so rasch, daß der Urin alkalische Reaktion annehmen kann, vom Magnesiumsulfat dagegen die Säureionen, weshalb man in den Fäzes relativ mehr Mg als SO_4, im Urin dagegen das umgekehrte Verhältnis findet; dabei verliert der Körper Alkali. Am stärksten abführend wirkt eine Verbindung, wenn sowohl das positive wie das negative Ion schwer resorbierbar ist (Magnesiumsulfat).

Therapeutische Anwendung. Glaubersalz und Bittersalz führen in mittelgroßen Dosen meist ohne besondere Schmerzen eine oder mehrere dünne Entleerungen herbei, die stärker als gewöhnlich nach Schwefelwasserstoff riechen. Sie werden bei *Obstipation* angewandt, im großen und ganzen mit den gleichen Indikationen, wie sie in dem Kapitel über die vegetabilischen Abführmittel besprochen worden sind. Wenn die Obstipation sehr hartnäckig ist oder auf mechanischen Hindernissen beruht, stehen sie hinter jenen zurück. Wo das Ziel nur in Entleerung des Darmes besteht, gibt man Glaubersalz usw. in verdünnter Lösung, da die Wirkung so am schnellsten erfolgt — durchschnittlich in 1—4 Stunden. Beabsichtigt man dem *Körper Wasser zu entziehen*, z. B. bei Hydrops, so gibt man die Salze in Substanz oder in konzentrierter Lösung und in größeren Dosen, die alle Flüssigkeit des Darmkanals zurückzuhalten vermögen. Unter diesen Umständen dauert es längere Zeit, bis der Darminhalt genügend dünnflüssig geworden ist, und die Entleerung stellt sich daher erst nach vielen Stunden ein. Bei stillenden Frauen sinkt nach ein paar größeren Glaubersalzdosen die Milchmenge stark, und die mit dem plötzlichen Aufhören des Stillens verbundene schmerzhafte Spannung in den Mammae verschwindet. Als *Antidot bei Bleivergiftung* dienen die Sulfate dazu, das giftige Metall wegzuschaffen und es durch Verwandlung in $PbSO_4$ unschädlich zu machen. Die frühere Anschauung, daß die laxierenden Salze die Gallensekretion steigerten, ist durch neuere Versuche nicht bestätigt worden.

Von den **Phosphaten** verordnet man *Natrium phosphoricum*, Dinatriumphosphat, wegen seiner milden Wirkung zuweilen als Abführ-

mittel für Kinder. Es wird auch bei Erschöpfungszuständen empfohlen (als Material für die Synthese des Lactacidogens). *Kaliumphosphat* ist einer der wichtigsten Aschenbestandteile, erfährt aber keine medizinische Anwendung. Das saure Kaliumphosphat bildet neben Chlorkalium die Hauptmenge der anorganischen Bestandteile in der Fleischbrühe und in Liebigs Fleischextrakt.

Unter den **Kaliumsalzen der Weinsäure** ist das neutrale Salz *Kalium tartaricum* sehr leicht löslich. Das saure Salz, *Kalium bitartaricum,* ist wenig in Wasser löslich, wird aber durch das Alkalikarbonat des Darmes z. T. in das normale Salz übergeführt. Es vereinigt die Wirkung eines schwer resorbierbaren Alkalisalzes mit den erfrischenden und durstlöschenden, zugleich aber die Schleimhäute mehr angreifenden Eigenschaften der Weinsäure. Es ist in größeren Dosen giftig (4—5 Eßlöffel haben tödliche Vergiftung hervorgerufen).

Magnesiumoxyd (Magnesia) und das offizinelle **basische Magnesiumkarbonat** wirken beide, obgleich sie unlöslich sind, abführend, da sie im Magen teilweise in das Chlorid und im Darm durch Umsetzung mit kohlensauren Alkalien in das lösliche, schwer resorbierbare saure Karbonat übergehen. Da die Alkalimenge des Darmes begrenzt ist, bildet sich diese Verbindung nur in geringer Menge, und die Wirkung ist weit schwächer als die des Sulfates. Bei längerem Gebrauch von Magnesiumkarbonat können harte, aus Ammoniummagnesiumphosphat bestehende Konkremente entstehen, die unter starken Schmerzen abgehen. Magnesia wird bei *Sodbrennen* und *Hyperacidität* angewandt, um Gärungssäuren und Salzsäure zu neutralisieren und Meteorismus zu beseitigen (1 g Magnesia bindet 1090 ccm Kohlensäure von 37°). Bei *Säurevergiftungen* ist Magnesia ein viel zweckmäßigeres Mittel als die oft empfohlene Kreide, die große Mengen Kohlensäure entwickelt. Die dadurch verursachte Aufblähung des Magens bringt bei tiefer Ätzung die Gefahr einer Ruptur mit sich. Beim Stehen mit Wasser bildet Magnesia ein gallertiges Hydroxyd, $Mg(OH)_2$, das als Antidot bei Arsenikvergiftungen empfohlen worden ist, Tierversuchen zufolge aber nur wenig nützt. Auch bei Vergiftungen mit den Salzen der schweren Metalle, aus denen es die wenig löslichen Oxyde ausfällt, wird es benutzt.

Die Magnesiumsalze haben auch Allgemeinwirkungen, aber diese treten nicht zutage, wenn sie in gewöhnlicher Weise genommen werden, weil die langsame Resorption und die rasche Ausscheidung eine wirksame Konzentration im Blut verhindern. Erst wenn größere Mengen parenteral eingeführt werden, zeigt sich, daß die Magnesiumionen auf das ganze Nervensystem wirken (auf die sensiblen Nerven jedoch nur bei direkter lokaler Applikation [Wiki u. a.]). Subkutane,

intravenöse oder intramuskuläre Injektion von Magnesiumsalzen erzeugt nach Art des Curarins Lähmung der motorischen Nervenendigungen in den willkürlichen Muskeln und Lähmung des Zentralnervensystems. Letztere äußert sich nach Meltzers Untersuchungen als eine Narkose, in der Operationen schmerzlos ausgeführt werden können, aber die Wirkung hält zu lange an und ist so oft von unangenehmen Folgen (Lähmung der unteren Extremitäten, Urinretention) begleitet, daß die Methode jetzt jedenfalls noch nicht brauchbar ist. Sehr ermutigende Resultate hat man dagegen erzielt bei *Eklampsie* und bei *Tetanus*, wo diese Nachwirkungen im Vergleich mit der Gefährlichkeit der Krankheiten eine geringere Rolle spielen. Läßt man (Straub, Markwalder) eine Magnesiumsulfatlösung langsam in eine Vene einfließen, so beobachtet man zunächst die motorische Lähmung, von der bei niedriger Konzentration im Blut zuerst die vom Krampf befallenen Muskelgebiete betroffen werden. Bei steigender Konzentration tritt die allgemeine Narkose ein und erst bei noch höheren Dosen Atemlähmung; das Herz leidet praktisch gesprochen nicht. Die Behandlung ist selbstverständlich nur symptomatisch, aber trotzdem von therapeutischem Wert, weil man, während man den Patienten davor rettet, im Krampfanfall zugrunde zu gehen, Zeit für die spontane Heilung (oder Antitoxinbehandlung) gewinnt. Calciumsalze wirken antagonistisch und heben bei intravenöser Injektion prompt die Narkose auf, wahrscheinlich durch Ausgleichung der Störung des Ionengleichgewichtes (s. S. 345), während die periphere Lähmung langsamer schwindet.

An die salinischen Laxantien schließen sich ein paar vegetabilische Mittel an, nämlich **Fructus Tamarindi**, die verschiedene pflanzensaure Alkalien enthalten, und **Manna**, deren Hauptbestandteil, der süßschmeckende Alkohol Mannit, wegen seiner geringen Diffusionsfähigkeit und langsamen Resorption stärker abführend wirkt als die gewöhnlichen Zuckerarten. Auch bei Kuren mit *frischen Früchten* (*Traubenkuren*) sind es die pflanzensauren Alkaliverbindungen, die neben den freien Säuren laxierend wirken. Die Wirkung wird von den kolloiden Substanzen der Früchte unterstützt (vgl. das Kapitel über schleimige Mittel).

Abführende Mineralwässer. Die gelegentliche Anwendung von Glaubersalz und Bittersalz schadet der Verdauung nicht (sie soll allerdings von Glaubersalz etwas verlangsamt werden). Langdauernder Gebrauch erzeugt dyspeptische Symptome, setzt den Appetit stark herab und hinterläßt zuweilen eine hartnäckige Obstipation. Sind wie in mehreren natürlichen Mineralwässern (Karlsbader und Marienbader) gleichzeitig Chlornatrium und Alkalikarbonate zugegen, so

treten diese schädlichen Folgen nicht ein, sondern die Wirkung ist im Gegenteil bei verschiedenen Verdauungskrankheiten äußerst günstig. Die Heilung von *Ulcus ventriculi* wird zweifellos von dem methodischen Gebrauch von Karlsbader Wasser oder Karlsbader Salz gefördert, und ebenso werden *chronische Magen- und Darmkatarrhe* und verschiedene Verdauungsstörungen ohne nachweisbare anatomische Grundlage, *Kardialgie*, *Säuremangel*, *chronische Verstopfung*, *chronische Diarrhöe* oft sehr günstig von den Glaubersalzwässern oder den entsprechenden natürlichen und künstlichen Mineralwässern beeinflußt. Sie wirken teils, indem sie die Abstoßung und Regeneration des Epithels befördern, teils indem sie Schleim auflösen und den Darmkanal rein halten.

Die günstige Wirkung von Karlsbader Kuren bei *Leberkrankheiten* (Hyperämie, Ikterus, Cholelithiasis) wird damit erklärt, daß das Pfortadergebiet entlastet werde, und daß die resorbierbaren Salze bei ihrer Ausscheidung in die Gallenwege auf Schleimhautkatarrhe in diesen einwirken. Karlsbads günstiger Einfluß auf leichtere Formen von *Diabetes* ist hauptsächlich der Diät zu verdanken. Glaubersalz- und besonders Bittersalzquellen werden mit Vorliebe von großen Scharen sehr *fetter Personen* besucht, deren Körpergewicht hier reduziert wird. Einen bedeutenderen Einfluß auf den Stoffwechsel haben die Salze jedoch kaum. Die laxierenden können, indem sie die Nahrungsmittel den Darm rasch passieren lassen, deren Ausnutzung etwas einschränken — also eine verschleierte Hungerkur — und die alkalisch reagierenden vielleicht die Oxydation des Fettes befördern, aber Diät und Körperbewegung sind in Karlsbad und Marienbad wie in allen andern Orten die Hauptfaktoren für die Abmagerung, die Quellen nur ein Adjuvans.

Präparate und Dosen.

Natrium sulfuricum, Natriumsulfat, Glaubersalz, $Na_2SO_4 + 10\,H_2O$. Farblose, verwitternde Kristalle, in 3 Teilen kalten Wassers löslich. *Innerl.* 15,0 bis 30,0 oder 1—2 Eßlöffel nüchtern in einem Glas Wasser. Der bitter-salzartige Geschmack wird durch Zusatz von etwas Säure, z. B. Zitronensaft oder Zitronensäure verbessert.

Kalium sulfuricum, Kaliumsulfat, K_2SO_4; weiße, harte Kristalle oder kristallinische Krusten, in 10 Teilen Wasser löslich. *Innerl.* 1,0—2,0, selten allein angewandt, öfters zusammen mit gleichen Teilen Fol. Sennae als *„abführendes Pulver“*; Dosis 1 Teelöffel. Bestandteil des folgenden Präparates.

Sal Carolinum factitium, künstliches Karlsbader Salz; Gemisch aus 44 Teilen getrockneten Natriumsulfates, 36 Teilen Natriumbikarbonat, 18 Teilen Chlornatrium und 2 Teilen Kaliumsulfat. Viel benutzt zur häuslichen Nachahmung von Karlsbader Kuren. *Innerl.* 1 Teelöffel bis 1 Kinderlöffel. Zu kurmäßigem Gebrauch löst man die genannte Menge oder so viel, wie zur Herbeiführung von 1—2 breiigen Entleerungen notwendig ist, in einem großen Glas heißen

Wassers auf und genießt es portionsweise nüchtern am Morgen; zwischen die letzte Portion des Salzes und die erste Mahlzeit ist ein Spaziergang einzuschalten. Der Zweck dieser in den Kurorten stets gegebenen Vorschrift ist, den Übergang des Mineralwassers in den Darm zu befördern.

Natrium phosphoricum, Dinatriumphosphat, $Na_2HPO_4 + 12\,H_2C$; farblose, alkalisch reagierende Kristalle, in 6 Teilen Wasser löslich. *Innerl.* als Abführmittel für Erwachsene 30,0—40,0, für Kinder 10,0—15,0 in mehreren Portionen verteilt, in Zuckerwasser gelöst.

Kalium tartaricum. Kaliumtartrat, weinsaures Kalium, $K_2C_4H_4O_6 + {}^1/_2 H_2O$; farblose, sehr leicht lösliche Kristalle, die an der Luft Feuchtigkeit anziehen. *Innerl.* 2,0—6,0. Selten allein verordnet, häufiger zusammen mit andern Laxantien, z. B. Senna und Rheum. Bestandteil der *Species laxantes* (s. S. 327, Sennapräparate).

Kalium bitartaricum, Tartarus depuratus, Kaliumbitartrat, saures, weinsaures Kalium, gereinigter Weinstein $KHC_4H_4O_6$; weißes, kristallinisches Pulver, schwer in Wasser löslich. Es findet sich im Traubensaft gelöst und wird während der Gärung mit der steigenden Bildung von Alkohol, worin es unlöslich ist, ausgeschieden. *Innerl.* 5,0—10,0 als Laxans, wie das vorige Präparat meist zusammen mit andern Abführmitteln, 0,5—2,0 mehrmals tägl. als Diuretikum.

Kalium natrio-tartaricum, Tartarus natronatus, Kalium-natriumtartrat, Seignettesalz, $KNaC_4H_4O_6 + 4\,H_2O$. Leicht lösliche, farblose Kristalle. *Innerl.* für Erwachsene 15,0—30,0, für Kinder 1,0—5,0—10,0 je nach dem Alter. Bestandteil von *Infusum Sennae compositum* (s. S. 326).

Tartarus boraxatus, Boraxweinstein, weißes, amorphes, leicht lösliches Pulver von saurem Geschmack und saurer Reaktion. *Innerl.* als Diuretikum 0,5—2,0 mehrmals tägl., in großen Mengen abführend.

Pulvis aërophorus, Brausepulver, Mischung von Natriumbikarbonat und Weinsäure. Wurde in diagnostischer Absicht zur Aufblähung des Magens angewandt; jetzt von den Röntgenstrahlen abgelöst.

Pulvis aërophorus mixtus, enthält auch Zucker.

Pulvis aërophorus laxans, abführendes Brausepulver, Seidlitzpulver, enthält 7,5 Seignettesalz; *innerl.* 1—2 Pulver auf einmal.

Magnesium sulfuricum, Magnesiumsulfat, Bittersalz, englisches Salz, Seidlitzsalz, Epsomsalz $MgSO_4 + 7\,H_2O$. *Innerl.* 10,0—30,0 oder ein Kinderlöffel bis 1—2 Eßlöffel in warmem Wasser, Soda- oder Zuckerwasser. *Intravenös* 50—150 ccm $2^1/_2$—3proz. Lösung (Injektionsdauer 2 Minuten), gegebenenfalls mehrmals am Tage. Zur *Lumbalinjektion* 5—8 ccm einer 25proz. Lösung (oder 1 ccm der Lösung pro 10 Kilo Körpergewicht). *Subkutan* 15 g täglich in 25proz. Lösung. Die Angaben über die Dosierung variieren. *Magnesium sulfuricum siccum,* getrocknetes Magnesiumsulfat, in einer um ein Drittel kleineren Menge als das wasserhaltige Salz zu verordnen. Intravenös usw. nicht zu verwenden, da das Präparat wechselnde Mengen Wasser enthält.

Magnesia usta, Magnesium oxydatum, leichte, gebrannte Magnesia, MgO, weißes, in Wasser unlösliches, sehr leichtes Pulver (1 Teelöffel wiegt 0,5 g). *Innerl.* teelöffelweise trocken oder mit Wasser verrührt. Bei Arsenik- und Metallvergiftungen wird ein Eßlöffel mit warmem Wasser verrührt, bis sich das gallertige Hydroxyd gebildet hat; portionsweise aller 10—15 Minuten zu nehmen.

Magnesium carbonicum, basisches Magnesiumkarbonat, weiße, leichte, in Wasser beinahe unlösliche Massen. *Innerl.* 0,3—1,0 wie gebrannte Magnesia als Antacidum bei Pyrose, in etwa größeren Dosen mild abführend. Bestandteil von *Pulvis Magnesiae cum Rheo* (S. 326).

Magnesium citricum effervescens, Gemisch von Magnesiumkarbonat und Natriumbikarbonat mit Zitronensäure und Zucker; löst sich in Wasser zu einer säuerlich schmeckenden, moussierenden Flüssigkeit. *Innerl.* teelöffelweise als Laxans.

Pulpa Tamarindorum, das Fruchtfleisch von Tamarindus indica (Papilionaceae), Ostindien. Das braunschwarze Fruchtfleisch enthält Weinsäure, Zitronensäure, Apfelsäure, weinsaures Kalium und Zucker. Das gereinigte Präparat, *Pulpa Tamarindorum depurata,* ist Bestandteil des *Electuarium e Senna* (S. 326).

Manna, eingetrockneter süßer Saft der Mannaesche, Fraxinus Ornus (Oleaceae), Südeuropa. Die offizinelle Manna bildet rinnenförmige, gelbweiße Stücke von süßem Geschmack und enthält bis 80% Mannit und etwas Zucker. Bestandteil von *Infusum Sennae compositum* (S. 326).

Sirupus Mannae, teelöffelweise als Laxans für kleine Kinder. Man verordnet in gleichen Gaben *Sirupus Sennae cum Manna,* eine Mischung aus gleichen Teilen Senna- und Mannasirup.

Mineralwässer. 1. Die alkalisch-salinischen Wässer enthalten als Hauptbestandteil *Glaubersalz* neben *Chlornatrium, Natriumbikarbonat* und *freier Kohlensäure.* Einer der besuchtesten Kurorte der Welt ist *Karlsbad* mit vielen warmen Quellen, die sich durch verschiedene Temperatur voneinander unterscheiden (42—73,8°); sie enthalten sämtlich etwa 0,24% Natriumsulfat, 0,13% Natriumbikarbonat und 0,1% Kochsalz sowie freie Kohlensäure. Das Karlsbader Wasser gehört also keineswegs zu den sehr salzreichen Wässern; seine große therapeutische Bedeutung dankt es allein dem zweckmäßigen Mengenverhältnis zwischen den verschiedenen Salzen. Aus dem Wasser werden zwei sehr verschiedene Produkte hergestellt, nämlich „*Sprudelsalz*“, das durch freiwillige Kristallisation aus dem konzentrierten Wasser erhalten wird und fast nur aus Glaubersalz, welches zuerst ausgeschieden wird, besteht, und „*Quellsalz*“, das durch vollständiges Eindampfen des Wassers gewonnen wird und daher alle Salze enthält. Ähnliche, aber kalte Quellen finden sich in *Franzensbad* (0,28% Na_2SO_4, 0,16% $NaHCO_3$ und 0,11% NaCl). Weit stärker abführend wirken die kalten Quellen in *Marienbad* (die drei berühmten Kurorte liegen sämtlich in der Tschechoslowakei) mit etwa 0,5% Glaubersalz, 0,15% Natriumbikarbonat und 0,17% Chlornatrium, und *Elster* in Sachsen in der Nähe der böhmischen Grenze mit ungefähr derselben Salzmenge.

2. *Bitterwässer* werden Mineralwässer mit mehr als $^1/_2$% *Magnesiumsulfat* genannt; in der Regel enthalten sie gleichzeitig bedeutende Mengen Kochsalz und andere abführende Magnesiumsalze, wie Chlorid und saures Karbonat. Die stärkeren Bitterwässer werden weniger an Ort und Stelle angewandt, sondern kommen mehr zum Versand. Die wichtigsten sind: *Püllna* (1,2% $MgSO_4$ und 1,6% Na_2SO_4), *Saidschütz* (1% $MgSO_4$) und *Seidlitz* (1,3% $MgSO_4$), sämtlich in der Tschechoslowakei, ferner mehrere reiche in der Umgebung von Ungarns Hauptstadt gelegene Quellen, von denen *Arpad* (etwa 1,8% von jedem der Sulfate), *Franz Joseph-Quelle* (bzw. 2,5 und 2,3%), *Hunyadi Janos* (2,4 und 2,3%) und *Apenta* (2,5 und 1,5%) in enormen Mengen über die ganze Welt verschickt werden.

4. Kalium.

Obgleich viele Kaliumsalze, z. B. chlorsaures Kalium, Jodkalium, Bromkalium usw., wichtige Arzneimittel sind, haben die **Wirkungen des Kaliumions** wenig therapeutisches Interesse, denn in all den in der Medizin benutzten Verbindungen ist es, abgesehen von der S. 349 besprochenen diuretischen Wirkung, nicht das Kaliumion, das von Bedeutung ist, sondern andere Ionen.

Die reine Kaliumwirkung findet man nur bei Salzen, die neutral reagieren, und wo das Kalium mit Ionen verbunden ist, die selber keine ausgeprägte Wirkung haben, z. B. Chlor. Injiziert man Chlorkaliumlösungen direkt ins Blut, so zeigt es sich, daß das Kaliumion im Gegensatz zum Natriumion giftig ist. Hunde, Katzen und Kaninchen sterben nach Dosen von 0,1—0,2 g KCl, während von Chlornatrium die vielfache Menge erforderlich ist und der Tod bei letzterem keiner spezifischen Giftwirkung, sondern einer allgemeinen Salzwirkung (Austrocknung des Zentralnervensystems, vgl. S. 348) zuzuschreiben ist. Chlorkalium wirkt bei intravenöser Injektion auf das Zentralnervensystem und die Muskulatur, speziell die des Herzens; die Reflexerregbarkeit wird herabgesetzt, die spontanen Bewegungen werden schwach, der Puls langsam, und der Blutdruck sinkt stark. Größere Dosen verursachen beinahe momentane Herzlähmung. Bei Versuchen mit isolierten Kaninchenherzen fand Tetens Hald in Bocks Laboratorium, daß die schädliche Konzentration bereits bei 0,08 % KCl beginnt.

Man hat erwartet, jedenfalls etwas von diesen Wirkungen bei der innerlichen Anwendung von Kaliumsalzen beim Menschen wiederzufinden, und es ist die Frage erörtert worden, inwieweit die Kaliumkomponente einen Anteil an der reflexherabsetzenden Wirkung des Bromkaliums habe. Man hat auch gefürchtet, daß langanhaltender Gebrauch von Kaliumsalzen herzschwächend wirken könnte. Ein Grund hierzu liegt kaum vor, da die Ausscheidung durch die Nieren so rasch erfolgt, daß eine schädliche Anhäufung nicht stattfinden kann. Nur wenn auf einmal enorme Mengen eines leicht resorbierbaren Salzes einverleibt werden (Salpetervergiftung), kommt es zu einer gefährlichen Herzschwäche, die im Verein mit der toxischen Gastroenteritis den Tod herbeiführen kann. Die allmähliche Zufuhr bedeutender Mengen bringt dagegen keinen sichtbaren Schaden. Einen Beweis dafür liefern die irischen Arbeiter, die in ihrer täglichen Kartoffelration mindestens 40 g Kaliumsalze verzehren, ohne daß man irgend etwas von Herzschwäche sieht. Um so weniger kann man von den kleinen Dosen, um die es sich in der Medizin handelt, eine

merkliche Kaliumwirkung erwarten. Die Kaliumsalze sollen daher nicht besonders besprochen werden, sondern ihren Platz in den verschiedenen Kapiteln finden, in die sie nach ihren wirksamen Ionen gehören.

5. Alkalihydroxyde und -karbonate (Alkalien).

Die alkalische Reaktion und ebenso die pharmakologische *Wirkung* der Alkalihydroxyde *hängt von den bei der Lösung und Dissoziation auftretenden Hydroxylionen ab:* KOH = K + OH, NaOH = Na + OH. Daß die Kalium- und Natriumionen keinen Anteil an der Wirkung haben, kann man leicht daraus ersehen, daß sie ja auch im Chlorkalium und Chlornatrium vorhanden sind, die weder alkalisch reagieren noch ätzend wirken. Auch die Karbonate liefern Hydroxylionen. Sie werden zu saurem Salz und Hydroxyd hydrolysiert, aber die Wirkung ist weniger stark, da die Hydrolyse unvollständig ist. Die sauren Karbonate oder Bikarbonate („doppeltkohlensaure Salze") werden ebenfalls zu Hydroxyd hydrolytisch dissoziiert, aber nur in beschränktem Maße; ihre Wirkung ist daher die schwächste. Über den „Wasserstoffexponenten" als Ausdruck für die Alkalinität oder Acidität siehe das Kapitel über die Säuren.

Wirkungen. Der lokale Einfluß der Alkalien ist sehr komplizierter Natur. Die Ätzalkalien neutralisieren alle Säuren, bilden mit Eiweiß lösliche, gallertartige Albuminate, lösen verhorntes Gewebe auf und verseifen Fette; dazu kommt noch eine starke Affinität zu Wasser, die zusammen mit den genannten Eigenschaften das Kalium- und Natriumhydroxyd zu energischen Ätzmitteln macht. Rasch und unter heftigen Schmerzen verwandeln sie das Gewebe in eine grauweiße oder bräunliche, breiartige Masse. Selbst die **Haut** leistet den Ätzalkalien, wenn sie in Substanz oder konzentrierter Lösung angewandt werden, nur kurze Zeit Widerstand. Da sich kein trockener, fester Schorf bildet, der die Wirkung begrenzen könnte, setzt sich die Zerstörung in der Peripherie fort, und nach einigen Tagen ist daher der Substanzverlust 2—3mal so groß wie ursprünglich. Bei Luftzutritt trocknet das halbflüssige Gewebe im Laufe einiger Tage zu einem nekrotischen Schorf ein, der sich nach 2—3 Wochen abstößt. Die Heilung erfolgt unter beträchtlicher Narbenbildung.

Die Alkalikarbonate wirken nicht ätzend auf die Haut, aber bei längerer Einwirkung etwas reizend und gründlich reinigend, und zwar indem sie das Fett der Haut emulgieren und die oberflächlichen Epidermisschichten mazerieren, die sich dann zugleich mit dem anhaftenden Staub und Schmutz abstoßen.

Die **Schleimhäute des Verdauungskanales** werden durch Kali- oder Natronlauge rasch geätzt. Die ersten Symptome sind heftige Schmerzen im Mund, längs der Speiseröhre und im Epigastrium sowie heftiges Erbrechen, wobei anfangs stark alkalisch reagierender Mageninhalt, später schleimige und blutige Massen entleert werden. Die Schleimhaut wird bis in größere oder geringere Tiefe aufgelöst, quillt gallertartig auf, wird durchscheinend, schlüpfrig anzufühlen und innerhalb kurzer Zeit infolge von Blutaustritten dunkelbraun. In den schlimmsten Fällen tritt rasch der Tod unter den Symptomen einer Gastritis acutissima oder Perforationsperitonitis ein.

Meist wird nur wenig von der übelschmeckenden Flüssigkeit geschluckt, und nach einigen Krankheitstagen tritt Besserung oder Heilung ein. Häufig jedoch nur scheinbar, denn die tieferen Schleimhautulzerationen heilen nicht ohne Narben, die eine starke Neigung zum Schrumpfen haben, und im Laufe von Wochen oder Monaten entwickeln sich in der Speiseröhre die gefürchteten, am Übergang zum Magen oder hinter der Cartilago cricoidea gelegenen „*Laugenstrikturen*", die das größte Hindernis für die Ernährung bilden und langwierige Behandlung erfordern.

Im **Magen** neutralisieren die Karbonate unter Kohlensäureentwicklung (Aufstoßen), Salzsäure und Gärungssäuren und lösen Schleim auf. Größere Dosen machen den Mageninhalt alkalisch und heben dadurch die Verdauung auf; gleichzeitig wird die Absonderung von Magensaft eingeschränkt. Auf kürzere Zeit werden, wie die moderne Behandlung der Diabetesacidose gezeigt hat, jedoch sehr große Mengen Natriumbikarbonat ohne wesentliche Nachteile vertragen. Ob die Alkalien einen Einfluß auf das motorische Verhalten des Magens haben, ist nicht näher bekannt. Die normalen Karbonate sind weit stärker alkalisch und reizen mehr als die sauren, und zwar sind die Kaliumsalze schädlicher als die Natriumsalze. Das hygroskopische Kaliumkarbonat (Pottasche) wirkt ätzend und erzeugt in Substanz oder konzentrierter Lösung beinahe die Symptome der Laugenvergiftung. Im **Darm** wirken die Alkalien im Magen säuresättigend, schleimlösend und in großen Dosen etwas abführend.

Die kohlensauren Alkalien *werden vom Darmkanal her sehr leicht resorbiert* und gehen ins Blut über, wo sich die Wirkung schwer genau verfolgen läßt. Bekänntlich vollziehen sich im Reagenzglas Oxydationen organischer Substanzen leichter in alkalischer als in neutraler Lösung. Obgleich die Erhöhung der Alkaleszenz des Blutes bei innerlichem Gebrauch von Alkalien nur gering ist und bald infolge ihrer Ausscheidung im Urin aufhört, hat man ihnen doch große Bedeutung für den **Stoffwechsel** beigelegt, indem man davon ausging, daß auch

innerhalb des Organismus die Oxydationsprozesse befördert würden. Experimentelle Untersuchungen haben indessen keine sicheren Resultate ergeben; der Sauerstoffverbrauch und die Kohlensäureausscheidung wurden bei Gebrauch von Alkalien teils vermehrt, teils unverändert gefunden. Man hat auch das Verhältnis des oxydierten (Sulfat-) Schwefels zum unoxydierten Schwefel im Urin als Maßstab für die Oxydation genommen, aber auch auf diesem Wege keinen sicheren Aufschluß über den Einfluß der Alkalien erhalten, denn einige haben die Menge des neutralen oder unoxydierten Schwefels erhöht gefunden — also verminderte Oxydation —, andere fanden, daß der Sulfatschwefel zunahm — also gesteigerte Oxydation. Die Oxydation des Fettes wird wahrscheinlich befördert (Loewy). Die *Stickstoffausscheidung* im Urin kann sich unverändert erhalten, abnehmen oder zunehmen, in letzterem Falle jedoch nicht mehr als der vermehrten Diurese, die die Alkalien hervorrufen, entspricht. Oft nimmt die Harnstoffmenge auf Kosten von Ammoniak zu. Besondere Aufmerksamkeit und viele Untersuchungen hat man dem Verhalten der *Harnsäure* gewidmet, aber auch auf diesem Punkte keine ausgesprochene Wirkung gefunden.

Die Ausscheidung der Alkalien erfolgt durch den Urin. Proportional der gegebenen Menge nimmt die saure Reaktion des Urins ab und geht, wenn die Tagesdosis 10—15 g Natriumbikarbonat erreicht, in die alkalische über; da die Ausscheidung sehr rasch geschieht, kehrt die saure Reaktion indessen bald wieder. Schon nach 2—3 g kann der Urin in einer entsprechenden Zahl von Stunden alkalische Reaktion zeigen. Klinische Erfahrungen haben zu der Anschauung geführt, daß die Alkalien auch auf der Bronchialschleimhaut und in den Gallenwegen ausgeschieden würden. Etwas Bestimmtes hierüber, soweit es den Menschen betrifft, weiß man nicht; bei Hunden verstärkt Natriumbikarbonat per os gegeben die Alkaleszenz der Galle nicht und steigert auch nicht ihre Menge.

Wie andere ungiftige, leicht lösliche und leicht resorbierbare Salze wirken die Alkalien **diuretisch.** Über das Verhältnis zwischen Kalium- und Natriumsalzen s. S. 349. Ebenso wie die kohlensauren Alkalien wirken im Blut auch die essigsauren und andere Alkalisalze, die im Körper zu Karbonaten oxydiert werden.

Therapeutische Anwendung. Äußerlich: Kaliumhydroxyd, das stärker wirkt als die entsprechende Natriumverbindung, wird zuweilen als Ätzmittel benutzt bei *infizierten Wunden* (Milzbrand, Tollwut), bei größeren *Lupusknoten, Pigmentablagerungen in der Haut, kavernösen Hautgeschwülsten* u. dgl. Da der Substanzverlust binnen einigen Tagen bedeutend an Umfang zunimmt, ist die Anwendung im Gesicht, sowie

in der Nähe von Gelenken und größeren Gefäß- oder Nervenstämmen ausgeschlossen. Eine mehr begrenzte Wirkung erreicht man durch Zusatz von gebranntem Kalk (Wiener Pasta), wodurch der Ätzschorf trocken und fester wird. In mehr oder minder konzentrierter Lösung benutzt man Ätzkali zur Pinselung bei *Lupus* und *hartnäckigen Ekzemen* und zur Auflösung von *Oberhautbildungen* (Hühneraugen). Bei *Verbrennungen* werden die Schmerzen am besten durch Einhüllung in Watte, die mit einer dicken Schicht von Natriumbikarbonat bestreut ist, gelindert.

Innerlich gibt man Alkalien: 1. um lokal auf die Schleimhaut des Verdauungskanales zu wirken (Magen- und Darmkrankheiten), 2. damit sie ihre Wirkungen während des Aufenthaltes im Blute (Stoffwechselerkrankungen) und 3. während der Ausscheidung, speziell durch den Urin, entfalten. In dieser Ordnung sollen die zahlreichen Indikationen, von denen die meisten auf empirischem Wege gefunden sind, besprochen werden. Zu innerlichem Gebrauch verordnet man nicht Soda oder die reizenden Kaliumkarbonate, sondern entweder Natrium bicarbonicum oder alkalische Mineralwässer.

Magenkrankheiten. Bei *Ulcus ventriculi*, bei akuter und *chronischer Dyspepsie*, wo sich Symptome von Hypersekretion, Übelkeit und geringer Appetit zeigen, ferner bei *Kardialgie* wirkt Natriumbikarbonat erfahrungsgemäß oft sehr günstig und jedenfalls unmittelbar lindernd; es hebt die schädliche Acidität auf, indem es Säuren neutralisiert, und die entwickelte Kohlensäure stillt als ein schwach lokalanästhesierendes Mittel Übelkeit und Schmerzen. *Chronischer Magen-* und *Darmkatarrh* wird oft mit natürlichen oder künstlichen Mineralwässern behandelt, die zugleich neutrale Alkalisalze, z. B. Chlornatrium und Glaubersalz, enthalten. Der Anteil der Karbonate an der oft vortrefflichen Wirkung dieser Salzmischung besteht wahrscheinlich darin, daß sie den zähen Schleim auflösen und verflüssigen, der die katarrhalischen Schleimhäute bedeckt und den Inhalt des Darmkanals wie ein Mucilaginosum, das Verdauung und Resorption erschwert, einhüllt. Es ist daher nützlich, alkalisches Wasser auch zur *Magenspülung* zu verwenden, wenn große Schleimmengen vorhanden sind.

Die *Stoffwechselerkrankungen*, die am häufigsten mit Alkalien behandelt werden, sind Diabetes und Harnsäure-Diathese.

Gegen *Diabetes* wurden die Alkalien ursprünglich in der irrigen Voraussetzung empfohlen, daß es eine verminderte Alkalimenge des Blutes sei, die die Verbrennung des Zuckers hindere, und daß die Oxydation besser vor sich gehen würde, wenn man die Alkaleszenz des Blutes erhöhte. Später haben sorgfältige Versuche gezeigt, daß Alkalikarbonate keinen Einfluß auf die Zuckerausscheidung haben.

Wenn sich bei zahlreichen Patienten leichte Formen von Diabetes mellitus bessern und die Zuckerausscheidung während eines Aufenthaltes in Karlsbad, Vichy oder Neuenahr abnimmt, so sind daran wahrscheinlich weniger die Salze der Mineralwässer, als die strengere Diät, die Muskelarbeit und die rationelle Lebensweise überhaupt schuld. Bei *der Säurevergiftung im Verlauf des schweren Diabetes* ist energische Alkalibehandlung rationell. Deutet eine starke Ausscheidung von Acetonkörpern darauf, daß Koma zu befürchten ist, so gibt man Natrium bicarbonicum, bis der Urin neutral wird oder nur schwach saure Reaktion zeigt. Dazu können 30—50—60 g oder mehr täglich erforderlich sein. Ist bereits Koma eingetreten, so injiziert man dieselben Dosen, z. B. 50 g Natrium bicarbonicum in 1 l Wasser, intravenös, bis der Urin alkalisch wird. Natürlich ist diese Therapie nur symptomatisch und ist jetzt von der Insulinbehandlung abgelöst.

In Form von Mineralwässern sind die Alkalikarbonate sehr geschätzt bei *Arthritis urica.* Die Behandlung scheint nicht selten zunächst einen akuten Podagraanfall auszulösen, aber das schließliche Resultat wiederholter Kuren ist in der Regel, daß die Anfälle seltener und milder werden. Worauf diese günstige Wirkung beruht, weiß man zurzeit nicht; die Harnsäureausscheidung nimmt nicht zu. Ebenso ist es unbekannt, unter welchen Bedingungen die Harnsäure in Form der Salze, die die gichtischen Ablagerungen bilden — hauptsächlich saures harnsaures Natrium —, ausgefällt wird. Einmal deponiert, kann das saure Natriumurat im Gewebe kaum von kohlensauren Alkalien gelöst werden, denn Ausscheidung und Lösung eines Salzes beruhen nicht allein auf dem Verhältnis des Salzes zu dem Wasser des betreffenden Lösungsmittels (Gewebsflüssigkeit oder Serum), sondern auch darauf, ob Substanzen anwesend sind, die ein Ion mit dem Salz gemeinsam haben; solche setzen die Löslichkeit herab. So löst sich nach Bestimmungen von Paul und His saures harnsaures Natrium schon in 1130 Teilen Wasser, aber erst in 11000 Teilen physiologischer Kochsalzlösung, weil die Dissoziation des Natriumurates von den Natriumionen des Kochsalzes zurückgedrängt wird. In gleicher Weise vermindern andere Natriumsalze, z. B. die Karbonate, die Löslichkeit (im Tierversuche entstehen aus eingespritzten Harnsäurelösungen um so reichlicher Uratablagerungen in den Geweben, je alkalischer diese durch Fütterung mit Alkalikarbonaten gemacht werden) und man muß daher nach einer andern Erklärung für die günstige Wirkung der Alkalien suchen als der bisher angenommenen, nach der sie einfach auflösend auf die ausgefällten Urate wirken sollten.

Eine dankbare Indikation für die Alkalien bilden die *Harnsäurekonkremente in den Harnwegen.* Auch hier scheint nach den Erfah-

rungen der Badeärzte die Behandlung mit alkalischen Wässern oft zunächst zu einem Anfall von Nierenkolik oder Abgang von Gries zu führen. Die Ursache dafür liegt entweder darin, daß Steine durch die vermehrte Diurese mit fortgerissen werden, oder daß größere Konkremente, die aus kleinen durch Schleim miteinander verklebten Partikeln bestehen, zerfallen, wenn der Urin alkalisch wird. Eine eigentliche Auflösung schon gebildeter Steine kann man weder mit den gewöhnlichen Alkalisalzen noch mit Lithiumsalzen, die empfohlen worden sind, weil in vitro das harnsaure Lithium verhältnismäßig leicht in Wasser löslich ist, erreichen, aber wahrscheinlich kann man die Neubildung von Harnsäuresteinen hemmen, wenn man den Urin schwach sauer oder alkalisch hält. Besteht der Stein aus Calciumoxalat, so sind die Alkalien unwirksam; bei Phosphatsteinen befördern die Alkalien die weitere Ausfällung und sind daher schädlich. Bei *Cystitis* und andern *Entzündungszuständen in den Harnwegen* werden sie angewandt, wenn der Urin stark sauer ist und infolgedessen reizend auf die Schleimhaut wirkt, nicht am Platze sind sie dagegen bei Cystitiden mit alkalischem Urin.

Auch *Cholelithiasis* gehört zu den Krankheiten, bei denen Alkalibehandlung indiziert ist. Eine Karlsbader- oder Vichykur macht oft die Anfälle seltener und leichter (das erste Resultat ist bisweilen ein akuter Anfall) und kann völlige Heilung bringen. Über die Natur der Wirkung hat man verschiedene Theorien aufgestellt; neuerdings legt man das Hauptgewicht darauf, daß während der methodischen Kuren viel warmes Wasser getrunken wird, von dem man voraussetzt, daß es die Galle verdünnt.

Bei *chronischen Katarrhen in den Luftwegen* wendet man die Alkalien oft in Verbindung mit Kochsalz an. Sie wirken am besten bei *trockenen Katarrhen* (*trockener Laryngitis*), und es wird angenommen, ohne daß man etwas Bestimmtes darüber weiß, daß sie auf der Respirationsschleimhaut ausgeschieden werden. Ist die Sekretion von vornherein reichlich, oder handelt es sich um Lungentuberkulose, so betrachtet man die warmen alkalischen Wässer als kontraindiziert. Auch *Katarrhe* und *Exsudate in den weiblichen Genitalien* (*Endometritis*, *Metritis*, *parametrische Ablagerungen*) werden mit den kochsalzhaltigen alkalischen Quellen behandelt, von denen einzelne (Ems) einen großen Ruf bei diesen Krankheiten genießen.

Bei *Hydrops im Verlauf von Herz- und Nierenkrankheiten* wirken, wie oben erörtert, die Kaliumsalze stärker diuretisch als die Natriumsalze, haben aber den Nachteil, daß sie lokal mehr reizen und in größeren Dosen bald Dyspepsie hervorrufen. In der Praxis umgeht man diese Schwierigkeit, indem man an Stelle der kohlensauren Salze

das essigsaure Kalium benutzt, das nur sehr schwach alkalisch reagiert, dem Magen nicht schadet und im Blut zu Karbonat verbrennt.

Behandlung von Laugenvergiftung: Man gibt verdünnte Säuren in Form des gewöhnlichen Haushaltungsessigs oder Zitronensäure, bzw. Zitronensaft, darauf schleimige Getränke, Eiweiß, Milch. Magenspülung ist wegen Perforationsgefahr kontraindiziert, aber nach etwa 3 Wochen soll man, selbst wenn subjektive Striktursymptome nicht vorhanden sind, die Ösophagussonde einführen. Bereits ausgebildete Strikturen werden mit fortdauernder Sondierung behandelt, eventuell nimmt man das narbenlösende Thiosinamin zu Hilfe.

Präparate und Dosen.

Kali causticum fusum, Kaliumhydroxyd, Ätzkali, KOH. Weiße Stücken oder Stangen, die an der Luft gierig Kohlensäure und Wasser aufnehmen und zerfließen. *Äußerl.* als Ätzmittel in Substanz oder konzentrierter Lösung mit gleichen Teilen oder der 2—3fachen Menge Wasser; in 10—20proz. Lösung zur Einreibung der Haut bei Lupus, hartnäckigen Ekzemen (Hebra) und Epidermisverdickung; die Haut der Umgebung wird durch ein gefenstertes Heftpflaster geschützt. *Pasta caustica Viennensis,* Wiener Ätzpasta, besteht aus gleichen Teilen Ätzkalk und Ätzkali; wird mit ein paar Tropfen Spiritus zu einem dicken Brei verrührt, den man auf Leinwand streicht und 10—30 Min. auf der zu ätzenden Stelle liegen läßt.

Liquor Kali caustici, Kalilauge, enthält etwa 15% KOH.

Natrium carbonicum, Natriumkarbonat, Soda, $Na_2CO_3 + 10\,H_2O$. Farblose, durchsichtige, an der Luft verwitternde Kristalle, die sich in 1,6 Teilen Wasser mit stark alkalischer Reaktion lösen. *Innerl.* 0,5—1,0 in Lösung. Selten gebraucht. *Intravenös* in 3—5proz. Lösung.

Natrium bicarbonicum, saures kohlensaures Natrium, Natriumbikarbonat, $NaHCO_3$. Weißes Pulver oder Kristallkrusten, die sich an der Luft nicht verändern und sich in 12 Teilen Wasser mit schwach alkalischer Reaktion lösen. *Innerl.* 0,5 bis mehrere Gramm mehrmals täglich in Pulvern, Pastillen oder Lösung, oft mit Aq. amygd. amar. als Geschmackskorrigens und Adjuvans. Zur Magenspülung $^1/_2$—2proz. Lösung. Gegen Coma diabeticum 30,0—50,0 bis 100,0 täglich, oder so viel, daß der Urin alkalisch oder nur schwach sauer wird. *Intravenös* 30,0—50,0 pro 1 Liter 0,7proz. Kochsalzlösung. Bestandteil der andernorts besprochenen Präparate: *Pulv. aërophorus, Pulv. aërophor. laxans* und *Sal. Carolin. factit.*

Kalium carbonicum, Kaliumkarbonat, K_2CO_3. Weißes körniges, hygroskopisches Salz. Nur in verschiedenen zusammengesetzten Präparaten. *Kalium carbonicum crudum* = Pottasche.

Kalium bicarbonicum, Kaliumbikarbonat, $KHCO_3$, farblose, trockene Kristalle, *innerl.* wie Natriumbikarbonat, aber selten verordnet.

Lithium carbonicum. Lithiumkarbonat, Li_2CO_3. Weißes Pulver, das auffallend schwer in kaltem (etwa 80 Teilen) und noch schwerer in kochendem Wasser löslich ist. *Innerl.* 0,1—0,5 dreimal tägl., am besten in Selters- oder Sodawasser.

Liquor Kalii acetici, Kaliumacetatlösung; an Stelle des festen Salzes, das schwierig aufzubewahren ist, da es Feuchtigkeit anzieht und zerfließt, hat die Pharmakopöe eine 33proz. Lösung von Kaliumacetat aufgenommen. *Innerl.* 3,0 aller 2 Stunden: Rp Liquor Kal. acetic. 60,0, Aquae 240,0, aller 2 Stunden 1 Eßlöffel.

Natrium aceticum, Natriumacetat, $Na_2C_2H_3O_2 + 3\ H_2O$, farblose, in warmer Luft verwitternde Kristalle. *Innerl.* wie Kal. acetic.

Alkalische Mineralwässer. Hierunter versteht man Mineralwässer, die größere Mengen Natriumbikarbonat und freie Kohlensäure enthalten. Man unterscheidet drei Gruppen, nämlich *reine Alkaliwässer* (alkalische Sauerbrunnen, Sodawässer), die nur verschwindende Mengen anderer Bestandteile enthalten, *alkalisch muriatische* Wässer, die außer Karbonat und Kohlensäure Kochsalz enthalten, sowie *alkalisch salinische Wässer*, die zugleich Glaubersalz enthalten. Die bekanntesten sind folgende:

1. *Reine Alkaliwässer. Vichy* im südfranzösischen Departement Allier ist einer der meistbesuchten Kurorte der Welt, wo namentlich Arthritis, Lithiasis urica und Diabetes, sowie Cholelithiasis behandelt werden. Die Quellen, von denen Grande Grille und Celestin auch viel zum Versand kommen, enthalten etwa 0,5% Natriumbikarbonat und in 1 l 500 ccm freie Kohlensäure. Die erstere hat eine Temperatur von 44°, die letztere ist kalt. Zur selben Gruppe gehören *Vals* im Departement Ardèche mit 0,7% Bikarbonat, *Neuenahr* in der Rheinprovinz mit 0,1% Bikarbonat und einer Temperatur von 40°, stark besucht von Diabetikern, *Fachingen* in Nassau in der Nähe von Ems (0,3%), kalt, besonders bei Arthritis angewandt, und *Bilin* in Böhmen (etwa 0,5%), kalt; ein sehr bekanntes Quellenprodukt sind die „*Biliner Pastillen*", die durch Kompression der Quellsalze + Zucker hergestellt werden und je 0,04 Natriumkarbonat enthalten. In Schlesien liegt *Obersalzbrunn*, dessen *Kronenquelle* (kalt) mit etwa 0,09% Natriumbikarbonat und 0,001% Lithiumkarbonat sehr gegen Arthritis empfohlen wird. Der geringe Lithiumgehalt, auf den bisweilen Gewicht gelegt wird, ist bedeutungslos; selbst wenn Lithiumkarbonat mit Leichtigkeit Harnsäure oder Urate auflöste, würde die Menge, die der Patient beim Gebrauch der Kronenquelle zu sich nimmt — 1 cg in 1 l Wasser — gegenüber der normalen Ausscheidung von $^1/_2$—1 g Harnsäure täglich keine Rolle spielen. *Apollinarisbrunnen* dicht bei Neuenahr, der viel freie Kohlensäure und etwa 0,1% Natriumbikarbonat enthält, wird jährlich in Millionen Flaschen versandt und hauptsächlich als Erfrischungsgetränk gebraucht.

2. *Alkalisch-muriatische Wässer. Ems* in Nassau mit vielen warmen Quellen (bis 50°), die etwa 0,2% Natriumbikarbonat und 0,1% Kochsalz sowie freie Kohlensäure enthalten, ist mit den vollkommensten Apparaten zur Inhalationsbehandlung ausgestattet und namentlich berühmt bei chronischen, trockenen, nicht tuberkulösen Katarrhen der Respirationsorgane, bei Magenkatarrh und Krankheiten der weiblichen Genitalien. Aus *Niederselters*, nicht weit von Ems, stammt das bekannte *Selterwassers*, das über die ganze Welt versandt und überall nachgemacht wird. Es enthält in 1 l 1,24 g Natriumbikarbonat, 2,34 g Chlornatrium und etwa 1200 ccm freie Kohlensäure; in dem natürlichen Wasser kommen auch Lithium, Magnesium und Calcium als saure kohlensaure Salze vor.

3. *Die alkalisch-salinischen Wässer* sind in dem vom Glaubersalz handelnden Kapitel besprochen worden.

6. Seifen.

Seifen sind sehr wichtige Verbindungen, deren Verbrauch in einem Land Schlüsse auf den Kulturstandpunkt der Bevölkerung zuläßt. Sie sind Salze der Alkalimetalle mit höheren Fettsäuren und

werden durch Kochen von Tier- oder Pflanzenfett mit Kali- oder Natronlauge hergestellt. Dabei werden die Fettarten „verseift", d. h. die Alkalien verbinden sich mit den Fettsäuren und treiben Glyzerin aus, das ein wertvolles Nebenprodukt bildet. Die Natronseifen sind fest, die Kaliseifen weich. Setzt man noch einen Überschuß von Fett zu, so erhält man die viel benutzten, mild wirkenden *überfetteten Seifen,* die die Wirkung der Seife mit denen einer indifferenten Fettsalbe vereinigen.

Wirkungen und Anwendung. Die Seifen sind wenig stabile Verbindungen, deren reinigende Wirkung darauf beruht, daß sie bei Berührung mit größeren Wassermengen teilweise unter Bildung von freiem Alkali (hydrolytisch) gespalten werden; dieses verseift und löst das Fett und den Talg der Haut, öffnet die vom Sekret der Hautdrüsen angefüllten Follikelöffnungen, mazeriert die Oberhaut und lockert die Verbindung zwischen den Epidermiszellen, so daß die obersten Hautschichten durch Reiben losgerissen, in dem beim Waschen gebildeten Schaum eingehüllt und zugleich mit dem anhaftenden Schmutz, Staub, pflanzlichen oder tierischen Parasiten entfernt werden können. Sorgfältige Seifenwaschung stellt daher, besonders wenn sie mit Bürsten der Haut, das die chemische Wirkung mechanisch unterstützt, verbunden wird, eine sehr gründliche Hautreinigung dar und bildet ein wichtiges Glied bei der *Desinfektion der Haut.* Statt Seifenwassers kann man mit Vorteil den offizinellen Seifenspiritus benutzen, der gleichzeitig die fettlösenden und desinfizierenden Eigenschaften des Alkohols besitzt. Die mechanisch reinigende Wirkung kann erhöht werden, indem man der Seife Mineralpulver, z. B. feinen Sand, pulverisierten Marmor oder Bimsstein, zusetzt. Seifen finden Anwendung bei verschiedenen *Hautkrankheiten,* wo es gilt, die obersten Hautschichten zu entfernen und die tieferen für antiparasitäre und andere Medikamente zugänglich zu machen. Schon vor langer Zeit wurde Skrofulose mit Einreibungen von grüner Seife behandelt; jetzt werden bei *Drüsen-, Haut- und Knochentuberkulose* wieder methodische Seifeninunktionen empfohlen; die Behandlung soll angeblich dazu beitragen, daß der Allgemeinzustand sich bessert, geschwollene Drüsen kleiner werden und Fisteln sich schließen. Da die Applikation nicht auf die angegriffene Stelle erfolgt — man nimmt die Einreibung dort vor, wo die Haut sie am besten verträgt, z. B. auf dem Rücken — müssen die Resultate von einer oder der anderen Allgemeinwirkung abhängen. Sehr ausgedehnte Verwendung finden die Seifen ferner in neuester Zeit wegen ihrer Fähigkeit, in die Haut einzudringen als *Vehikel für Arzneimittel,* die resorbiert werden (Quecksilber) oder durch die ganze Tiefe der Haut wirken sollen

(Schwefel, Teer, Naphtol, Salol, Salicylsäure, Menthol usw.). Bei *Verbrennungen* werden die Schmerzen durch alkalische Seifen (Kaliseife, Schmierseife) gelindert. Bei längerer Einwirkung auf die Haut erzeugen die alkalischen Seifen Reizung und Entzündung und werden aus diesem Grunde als *ableitende und resorptionsbefördernde* Mittel (Schmierseifenumschläge, Seifenpflaster) angewandt.

Je nach dem Zweck wählt man verschiedene Seifenarten. Am stärksten reinigend und am besten zur Mazeration und Desinfektion der Haut geeignet sind die weichen Kaliseifen und andere stark alkalische Waschseifen. Bei dauerndem Gebrauch entziehen diese indes der Haut zuviel Fett, machen sie spröde und abschuppend und müssen dann von neutralen oder überfetteten Seifen ersetzt werden; nur die letzteren eignen sich zur Basis für Arzneimittel, die längere Zeit im Kontakt mit der Haut bleiben sollen; zu gewöhnlichem kosmetischen Gebrauch sind sie bei Personen mit fettarmer Haut indiziert.

Innerlich finden die Seifen nur wenig Anwendung. Lösung der gewöhnlichen festen Waschseife ist das alkalische Antidot, was sich bei *Säurevergiftungen* am schnellsten verschaffen läßt; auch bei *andern Vergiftungen* ist daran zu denken, daß lauwarmes Seifenwasser ein ziemlich sicheres Brechmittel ist. Im Darm rufen die Seifen Peristaltik hervor und bilden oft einen zweckmäßigen, die Wirkung unterstützenden Bestandteil von *abführenden Pillen;* sie werden zum Teil resorbiert und verbrennen im Blut zu kohlensaurem Alkali. Als *Suppositorien* oder in *Klistieren* in den Mastdarm gebracht, wirken die Seifen rasch abführend, indem sie die Schleimhaut reizen und die Darmwand sowie die Exkremente schlüpfrig machen.

Präparate.

Sapo medicatus, wird aus Schweineschmalz, Olivenöl und Natronlauge hergestellt. Weiße, harte, schwach alkalische Seife. *Äußerl.* in Form von Suppositorien als Laxans bei Kindern. Bestandteil des

Emplastrum saponatum, Seifenpflaster. *Äußerl.* als mild hautreizendes Mittel gegen Drüsenschwellungen; auf dem Thorax bei träger Resorption von Exsudaten.

Sapo kalinus, Kaliseife, wird durch Verseifung von Leinöl mittels Kalilauge hergestellt. Gelbe oder bräunliche, transparente, salbenartige, stark alkalische Seife. Wird *äußerl.* überall angewandt, wo energische Wirkung gefordert wird, also zur Desinfektion, zur Mazeration der Haut bei parasitären Krankheiten, in Form hautreizender Umschläge und zu methodischen Inunktionen bei tuberkulösen Affektionen; 10,0—20,0—30,0 werden 2—3mal wöchentlich auf Rücken oder Schenkel eingerieben und nach $^1/_2$ Stunde mit warmem Wasser abgewaschen. Die gewöhnliche Handelsware *Sapo kalinus venalis s. viridis,* Schmierseife, wird aus den billigsten Öl- und Transorten bereitet und war namentlich früher oft grün wegen ihres Gehaltes an chlorophyllhaltigen Ölen. Sapo kalinus ist Bestandteil folgender Präparate:

Spiritus saponatus, Seifenspiritus, *äußerl.* zu Einreibungen bei rheumatischen Schmerzen, Neuralgien usw. und zu desinfizierenden Waschungen. Zu ähnlichen Zwecken dient *Spiritus saponato-camphoratus* (S. 171).

Cholelysinum, ölsaures Natrium, soll angeblich Cholesterinsteine erweichen oder auflösen und wird gegen Gallensteine empfohlen. *Ch. liquidum, innerl.* 1/2—1 Teelöffel dreimal tägl., vor dem Essen. *Ch. siccum, innerl.* 0,6 bis 1,2 dreimal tägl.

7. Schwefel, Schwefelwasserstoff und Schwefelalkalien.

Auf der *Haut* verhält der reine **Schwefel** sich zunächst indifferent. Erst bei längerer Einwirkung erzeugt er leichte Reizung, lokale Schweißsekretion und wirkt angeblich schmerzstillend. Auch auf niedere Tiere und Pflanzen übt Schwefel an sich keine Wirkung aus, er wird aber giftig, wenn er teilweise zu schwefliger Säure oxydiert wird, wenn sich Schwefelwasserstoff bildet, der sich bei Berührung mit vielen organischen Stoffen bei Körpertemperatur entwickelt, und namentlich, wenn Schwefelalkalien entstehen, deren Bildung in praxi durch alkalische Zusätze erreicht wird (Krätzsalbe).

Im *Magen* wird Schwefel nicht verändert und ist ohne Wirkung. Im *Darm* wird er in Schwefelwasserstoff übergeführt, der die Darmwand reizt und verstärkte Peristaltik auslöst. Dies geschieht durch Vermittelung eines Eiweißkörpers, der sich in der Darmschleimhaut findet und seine Wirksamkeit bei der Pepsinverdauung, dagegen nicht beim Kochen verliert (also kein Ferment ist). Dieselbe Umwandlung bringen auch Hühnereiweiß und Eiweißsubstanzen hervor, die sich im Blut und in vielen Organen, aber nicht in der Magenschleimhaut finden (Heffter). Da der Schwefelwasserstoff im Darm ganz allmählich entsteht, ist die laxierende Wirkung nicht stark und einigermaßen unabhängig von der Größe der gegebenen Dosis. Die Entleerungen nehmen nur breiige Konsistenz an und riechen stark nach Schwefelwasserstoff. Nur wenn der Schwefel in äußerst fein verteiltem Zustand (Schwefelmilch) gegeben wird, treten stärkere Peristaltik und Diarrhöe ein.

Mit der Entleerung verläßt die Hauptmenge des Schwefels den Körper unverändert; der im Darm gebildete Schwefelwasserstoff wird resorbiert, teilweise im Blut oxydiert und im Urin in Form von Sulfaten, Ätherschwefelsäuren und organischen Verbindungen von unbekannter Natur ausgeschieden. Ein kleiner Bruchteil verläßt den Körper durch Haut und Lungen und verleiht dem Schweiß und der ausgeatmeten Luft einen unangenehmen Geruch.

Daß Schwefel ein Bestandteil des Eiweißes und folglich ein für Tiere und Pflanzen unentbehrliches Element ist, hat man lange

gewußt. Erst vor kurzem hat man erkannt, daß er auch von eingreifender Bedeutung für die Gewebeatmung ist. Er kommt nämlich in den Geweben in zwei verschiedenen Formen vor, und zwar in der Form reduzierender und oxydierender Verbindungen, die sehr leicht ineinander übergehen und dadurch eine ähnliche Rolle für die innere Atmung spielen wie das Hämoglobin und das Oxyhämoglobin für den Gaswechsel der Lungen. Eine dieses unaufhörliche Wechselspiel zwischen Oxydation und Reduktion vermittelnde Verbindung ist der 1921 von Hopkins aus Muskeln und andern Geweben isolierte „Atmungskatalysator" *Glutathion* — ein relativ einfach zusammengesetzter Körper (Glutaminylcystin, resp. -cysteïn). Die Bildung dieser und ähnlicher Verbindungen erklärt die von Riesser und Simonson 1925 nachgewiesene Steigerung der Atemventilation und liegt vielleicht auch den bisher in theoretischer Hinsicht wenig geklärten therapeutischen Wirkungen der Schwefelquellen zugrunde (Bürgi). Es ist auch angebracht, daran zu denken, daß das Insulin eine labile Schwefelgruppe enthält und seine Wirksamkeit verliert, wenn sie entfernt wird (Heubner).

Schwefelwasserstoff ist ein sehr giftiges Gas, das fast ebenso rasch wie Blausäure töten kann. Durch sein Vorkommen in Kloakengasen, die sich hauptsächlich aus Ammoniak, Kohlensäure, Sumpfgas und 2—8 % Schwefelwasserstoff zusammensetzen, hat es praktisches Interesse. Man unterscheidet zwei Formen der akuten letalen Vergiftung: Wird Luft eingeatmet, die mehrere Prozent Schwefelwasserstoff enthält, so fällt das betreffende Individuum momentan um und stirbt binnen wenigen Stunden ohne Krämpfe; diese Form ist in chemischen Laboratorien und bei Kloakenarbeitern beobachtet worden und wird die apoplektische genannt. Ist der Verlauf mehr protrahiert, so liegt der Patient mehrere Stunden bewußtlos und ohne spontane Bewegungen da, bis er in tiefem Koma, zu dem sich in vielen Fällen klonische und tonische Krämpfe gesellen, zugrunde geht — die tetanische Form. Schon ein Gehalt von 0,35 Proz. H_2S in der Luft kann auf die Dauer lebensgefährlich werden.

Die Einatmung sehr kleiner Schwefelwasserstoffmengen bewirkt Schwindel, taumelnden Gang, Atemnot und schließlich Narkose, der cerebrale Exzitationszustände vorausgehen. Das wirksame Agens an mehreren der alten Orakelstätten, z. B. in dem berühmten Delphi, war Schwefelwasserstoff, der aus Erdspalten ausströmte und die Pythia zum Delirieren brachte. Chemiker, die fortwährend mit Schwefelwasserstoff arbeiten, fangen nach einigen Jahren an, an häufigen Kopfschmerzen, Obstipation und zuweilen Neigung zu Synkope zu leiden; auch die prophezeienden Priesterinnen des Alter-

tums verfielen mit der Zeit einer chronischen Intoxikation, die sie für die Fortsetzung des Orakeldienstes unfähig machte (L. Lewin).

Schwefelwasserstoff ist für Tiere ebenso giftig wie für den Menschen. Nur Ratten und Mäuse scheinen eine gewisse Immunität zu besitzen, vielleicht erworben durch den sich über Generationen erstreckenden Aufenthalt an Lokalitäten, wo dieses Gas in Menge vorhanden ist. Ein höchst eigentümliches Vergiftungsbild hat Harnack an Fröschen beobachtet: nach einer einzigen Schwefelwasserstoffinhalation können diese Tiere in einen ununterbrochenen maximalen Tetanus von vierzehntägiger Dauer oder in eine monatelange Vergiftung verfallen, während welcher Krampf- und Lähmungszustände einander ablösen.

Schwefelalkalien wirken wie die kaustischen Alkalihydroxyde ätzend auf die Haut und lösen namentlich leicht verhorntes Gewebe, wie Haare und Epidermisbildungen, auf. Für tierische Parasiten (Krätzmilbe) sind sie darum sehr giftig, weil sie die Haut der Tiere und der Eier auflösen. Die resorptive Wirkung entspricht der des Schwefelwasserstoffes, sie tritt aber, da die Aufnahme einige Zeit braucht, langsamer ein und ist von den gewöhnlichen Symptomen der Ätzung von Magen und Darm begleitet. Dosen von ein paar Gramm können letal wirken; kleine Mengen werden dadurch unschädlich gemacht, daß sie zu schwefelsauren Salzen oxydiert werden.

Therapeutische Anwendung. Da Schwefel nur schwach laxierend wirkt, gibt man ihn als *Abführmittel* hauptsächlich da, wo es nur darauf ankommt, den Exkrementen breiartige Konsistenz zu verleihen und damit dem Mastdarm die Beschwerden, die die Passage harter Fäkalmassen verursacht, zu ersparen (Hämorrhoiden). Äußerlich wendet man Schwefel meist in seinen Alkaliverbindungen an, als Antiparasitikum bei *Scabies* und als epidermislösendes Mittel bei *Ekzemen*, *Psoriasis* und *Akne;* er wirkt bei der letztgenannten Krankheit analog einer Inzision, indem er die Follikelmündungen öffnet und das angesammelte Sekret austreten läßt. Als kosmetisches Mittel dienen Schwefelalkalien zur Entfernung entstellenden Haarwuchses. Einpuderung mit einer dicken Schwefelschicht ist ein Hausmittel gegen Neuralgien und soll schmerzstillend wirken. Die gute Wirkung der Schwefelbäder bei Arthritiden verschiedener Art hat dazu geführt, daß man in den letzten Jahren bei diesen Krankheiten auch intramuskuläre Injektion von in Olivenöl gelöstem Schwefel versucht hat, eine ursprünglich in Frankreich geübte, später von Heubner und Meyer-Bisch näher studierte Therapie. Nach geeigneten Dosen tritt eine Reaktion auf, die sich in mehrtägigem Fieber, Leukocytose und Aufflammen der Affektion in dem erkrankten Gelenk äußert. Nach einer Anzahl Injektionen sieht man oft wesentliche Besserung. Den-

selben Verlauf kann man auch nach Applikation artfremden Eiweißes, z. B. nach Milchinjektionen beobachten. Es ist daher möglich, daß die Behandlung teilweise zur „unspezifischen Reiztherapie" zu rechnen ist, die im letzten Kapitel dieses Buches besprochen werden soll.

Die Schwefelwässer (Schwefelwasserstoffwässer) gehören zu den schon sehr früh in der Medizin benutzten Mineralwässern. Die Krankheiten, die das größte Kontingent zu diesen Bädern stellen, sind *chronischer Gelenk- und Muskelrheumatismus, Neuralgien* und *Arthritis urica*. Die Erfahrung hat unzweifelhaft bewiesen, daß Schwefelbäder speziell bei Rheumatismus sehr nützlich sind. Von vielen wird dem inhalierten oder während der Trinkkuren durch die Lungen ausgeschiedenen Schwefel eine günstige Wirkung auf *chronische Bronchialkatarrhe* zugeschrieben. Einzelne Orte, namentlich Aachen, genießen einen festgegründeten Ruf bei *konstitutioneller Syphilis*. Bei chronischer Quecksilbervergiftung und überhaupt bei *chronischen Metallvergiftungen* benutzt man Schwefelbäder in der Absicht, die Ausscheidung der Metalle zu befördern. Mit Schwefelbädern behandelt man ferner dieselben *Hautkrankheiten*, gegen die man sonst Schwefeltherapie anwendet, vornehmlich *Psoriasis, chronische Ekzeme* und *Akne*.

Eine spezifische Wirkung des Schwefels auf Syphilis ist nicht nachgewiesen. Die Bedeutung der Bäder muß in ihrem Einfluß auf den Stoffwechsel gesucht werden. Die Ausscheidung durch Haut und Nieren wird beschleunigt; bei Merkurialbehandlung wird das Metall während gleichzeitiger Badekuren viel schneller als sonst ausgeschieden, so daß die gewöhnlichen Dosen weit überschritten werden können, ohne daß Intoxikationssymptome auftreten; eine bedeutende Quecksilbermenge kann auf diese Weise im Organismus zirkulierend erhalten werden, und seine Wirkung auf die Krankheit wird um so intensiver. Auch aufgespeicherte Gifte kommen in Bewegung. Wenn intramuskulär injizierte, unlösliche Quecksilberverbindungen infolge reaktiver Entzündungen eingekapselt worden sind, können die Bäder das Metall zum Zirkulieren bringen und akute Vergiftungssymptome hervorrufen. Ähnliche Verhältnisse liegen wahrscheinlich der Erscheinung zugrunde, daß nicht selten bei Badekuren neue Ausbrüche der Syphilis beobachtet werden, und stärken den alten Glauben, der Bäder als ein Reagens auf latente Krankheit ansieht.

Behandlung der Schwefelwasserstoffvergiftung. Man bringt den Patienten in frische Luft und leitet künstliche Atmung ein; empfohlen werden Aderlaß und Salzwasserinfusion. In schwereren Fällen ist die Behandlung fruchtlos.

Präparate und Dosen.

Sulfur sublimatum, Flores Sulfuris, Schwefelblumen. Durch Sublimation hergestelltes, gelbes, mikrokristallinisches Pulver, das oft mit Schwefelarsen verunreinigt ist. Durch Auswaschen mit verdünntem Ammoniak erhält man:

Sulfur depuratum, gereinigter Schwefel. Abführende Dosis 2,0—3,0 oder $^1/_2$—1 Teelöffel.

Intramuskuläre Injektionen bei chronischem Rheumatismus usw. Man beginnt mit 2 mg (2 ccm einer 1‰ Lösung oder Suspension in Olivenöl) und steigt bis zu Dosen, die eine mäßige Reaktion hervorrufen, z. B. 5 mg. Neue Injektionen werden erst nach Ablauf der Reaktion gegeben, z. B. 1mal wöchentlich, im ganzen 6—8 Injektionen. In den ruhigen Intervallen und nach beendeter Behandlung wird Massage angewendet. Die Schwefelbehandlung ist bei sehr geschwächten Patienten und bei Herzkrankheiten kontraindiziert.

Pulvis Liquiritiae compositus, abführende Dosis 1 Teelöffel bis 1 Kinderlöffel. Mildwirkend.

Unguentum sulfuratum, Ung. ad Scabiem, Mischung von Schwefel, Kaliseife, Schweinefett, Kreide und Teer. *Äußerl.* gegen Scabies; über die Anwendung s. Lehrbücher der Hautkrankheiten.

Sulfur praecipitatum, Lac sulfuris, Schwefelmilch; gelblich weißes, amorphes, durch Fällen dargestelltes Pulver, das weit feiner als das sublimierte ist und ungefähr in der halben Dosis abführend wirkt. *Äußerl.* bei Hautkrankheiten in 10proz. Salbe. Bei Akne oft verordnet als *Aqua Kummerfeldtii* (Lact. Sulf. 12,0, Camphorae, Gi. arab. aa. 1,0, Aqu. Calcar. Aqu. Rosae aa. 96,0); wird abends auf die angegriffenen Stellen gepinselt und morgens wieder abgewaschen.

Thilaninum, braune, salbenartige Masse, durch Erhitzen von Wollfett mit Schwefel (3%) hergestellt. Bei Ekzemen, Impetigo, Prurigo anstatt der gewöhnlichen Schwefelsalbe.

Kalium sulfuratum, Hepar sulfuris, Schwefelleber; leberbraune oder gelbgrüne Stücke, durch Schmelzen von Schwefel mit Pottasche hergestellt, wobei sich verschiedene Kaliumsulfide bilden. Schon die Kohlensäure der Luft macht Schwefelwasserstoff frei. Zu „künstlichen Schwefelbädern" nimmt man 100 bis 200 g Schwefelleber; um lebhafte Schwefelwasserstoffentwicklung hervorzurufen, kann man dem Badewasser 1—2 Eßlöffel konz. Schwefelsäure zusetzen. Ein analoges Präparat ist die in verschiedene Pharmakopöen aufgenommene *Kalkschwefelleber,* in wässeriger Lösung unter dem Namen *Sol. Vlemingkx* bekannt und zu Krätzkuren verwendet.

Calcium sulfuratum hydratum, Calciumhydrosulfid, $Ca(SH)_2$, braungraue, breiige Masse. *Äußerl.* als Enthaarungsmittel in Paste, z. B. mit gleichen Teilen Glyzerin verrührt, 5—10 Min. liegen lassen, abwaschen, Salbenverband. In gleicher Weise wird die entsprechende Bariumverbindung, *Barium sulfuratum hydratum,* gebraucht.

Schwefelwässer. Der charakteristische Bestandteil ist freier Schwefelwasserstoff, der in einigen Wässern in solcher Menge vorkommt, daß ihr Genuß bei nüchternem Magen Schwindelgefühl und leichten Rausch („Brunnenrausch") erzeugt. Sie enthalten ferner Schwefelalkalien, wesentlich Schwefelnatrium und Schwefelcalcium, die bei Berührung mit der Kohlensäure der Luft und der Salzsäure des Magensaftes Schwefelwasserstoff abgeben. Zu den bekanntesten Schwefelwässern gehören *Aachen* in der *Rheinprovinz* (in 1 Liter 0,80 ccm H_2S, 0,013 g Na_2S, 251 ccm CO_2, 2,6 g NaCl, Temp. 55°), *Eilsen* in Schaumburg-Lippe (40,4 ccm H_2S, 67 ccm CO_2, 1,8 $CaSO_3$, Temp. 15—17°), *Nenndorf* in Hessen-Nassau (40 ccm H_2S. 170 ccm CO_2, 1 g $CaSO_4$, Temp. 11,5°), *Weilbach* in derselben Provinz (5,2 ccm H_2S, 98 ccm CO_2, 0,4 g $NaHCO_3$, Temp. 13,7°), *Baden* bei Wien (2,7 ccm H_2S, 46,8 ccm CO_2, 0,8 g $CaSO_4$, Temp. 27—36°), *Aix les Bains* in Savoyen, schon seit der Römerzeit bekannt, 27 ccm H_2S, 13 ccm CO_2, unbedeutende Mengen fester Stoffe, Temp. 45—46°). Endlich liegt in den Pyrenäen eine Reihe angesehener warmer Schwefelbäder, *Amélie les Bains, Bagnères du*

Luchon, *Barèges*, das altberühmte *Eaux Chaudes* u. a., die nur sehr geringe Mengen von Schwefelverbindungen enthalten und eher zu den indifferenten Wässern zu rechnen sind. In Ägypten besitzt *Hélouan* in der Nähe von Kairo Quellen mit bedeutender Chlornatriummenge und 47 ccm Schwefelwasserstoff. In Norwegen hat *Sandefjord* ein Schwefelwasser mit reichlichem H_2S-Gehalt (in 1 l etwa 34 ccm Schwefelwasserstoff, 496 ccm CO_2 und 11,6 NaCl). Auch der schwefelhaltige Schlamm, der in großen Massen den Meeresgrund bedeckt, wird hier zu Umschlägen und Massage bei rheumatischen Affektionen und Neuralgien verwendet. Zu gleichem Zweck wird *Fango* gebraucht, mineralischer Schlamm aus den vulkanischen Binnenseen bei Battaglia (Italien); ist zugleich radioaktiv.

8. Ammoniak und Ammonium.

Ammoniak bildet mit Säuren Salze, in denen man eine in freiem Zustande nicht bekannte Gruppe, NH_4, annimmt, die sich wie ein einwertiges Metall verhält; ihre Verbindungen haben große Ähnlichkeit mit den Kaliumsalzen. In Wasser löst sich Ammoniak zu einer alkalisch reagierenden Flüssigkeit, „Salmiakgeist"; diese enthält teils unverändertes NH_3, teils bildet sich Ammoniumhydroxyd, NH_4OH, das zu NH_4- und OH-Ionen dissoziiert wird.

Wirkungen. Eine starke Ammoniaklösung wirkt durch ihre OH-Ionen wie Kali- und Natronlauge ätzend auf **Haut** und **Schleimhäute**, aber schwächer, weil in der Ammoniaklösung die Konzentration der Hydroxylionen geringer ist. Das entweichende Ammoniakgas dringt rasch in die Haut ein und erzeugt anfangs keine eigentliche Ätzung, sondern brennende Schmerzen, Hyperämie und erysipelähnliches Erythem, schließlich Blasenbildung mit darauffolgender Abschälung der Oberhaut. Hindert man die Verdunstung, indem man die Haut mit einem Uhrglas bedeckt, so entstehen schon nach 10—20 Minuten Blasen; nach länger dauernder Einwirkung kommt es unter starken Schmerzen zu tiefer Ätzung, und das Gewebe nimmt dasselbe Aussehen wie bei Behandlung mit Kali causticum an. Innerlich rufen konzentrierte Ammoniaklösungen die heftigste Gastritis hervor; dabei werden deren Symptome (heftige Schmerzen, blutiges Erbrechen, Kollaps) fast stets dadurch kompliziert, daß das flüchtige Gas auch eingeatmet wird und Glottisödem, kapilläre Bronchitis und Pneumonie verursacht. Die Mortalität ist bei diesen Vergiftungen sehr groß; in Fällen, wo es zur Heilung kommt, kann monatelang Heiserkeit oder Aphonie zurückbleiben. Einatmung von verdünntem Ammoniak ruft reflektorisch, durch Erregung des vasomotorischen Zentrums von der Nasenschleimhaut aus, Gefäßkontraktion und Erhöhung des Blutdruckes hervor; die Atembewegungen stocken erst einen Augenblick und werden dann tiefer.

Das offizinelle Ammoniumkarbonat gibt an der Luft Ammoniak ab und wirkt wie dieses Gas in verdünntem Zustand. Mit der Zeit geht es unter beständigem Ammoniakverlust in das saure Salz über. Dies reizt weniger, kann in größeren Dosen aber doch Erbrechen hervorrufen.

Die **Allgemeinwirkungen** der Ammoniumsalze sind je nach der Anwendungsweise höchst verschieden. Ins Blut injiziert erzeugen sie ebenso starke Reizsymptome von seiten des Rückenmarkes und des verlängerten Markes wie Strychnin. Es bricht momentan der heftigste Tetanus aus; die *Atmung* bleibt unmittelbar nach der Injektion einen Augenblick in krampfhafter Inspirationsstellung stehen und wird dann längere Zeit sehr frequent. Der *Blutdruck* wird in analoger Weise wie die Atmung verändert: erst niedriger Druck, der nach einigen Sekunden von einem plötzlichen Ansteigen abgelöst wird, zugleich nimmt die Pulsfrequenz bedeutend zu. Die Wirkung ist jedoch nur flüchtig, denn schon nach wenigen Minuten ist die Kurve auf die normale Höhe oder etwas tiefer herabgesunken. Injiziert man sehr große Dosen, so können die Krämpfe in Lähmung übergehen, und die Tiere gehen unter asphyktischen Erscheinungen zugrunde. Da die Ammoniumsalze im Organismus bald unschädlich gemacht werden, kann das Leben doch meist mit Hilfe künstlicher Atmung erhalten werden.

Alle diese Wirkungen auf das Zentralnervensystem bleiben aus oder treten jedenfalls viel weniger hervor, wenn die Ammoniumsalze durch den Darmkanal eingeführt werden. Bei zufälligen Vergiftungen bei Menschen fehlen selbst nach sehr großen Dosen in den meisten Fällen die Krämpfe, und es zeigen sich nur Symptome von Gastritis. Der Grund für diesen auffallenden Unterschied in der Wirkung der Ammoniumsalze, wenn sie ins Blut injiziert werden und wenn sie auf gewöhnliche Weise genommen werden, ist der, daß sie im Organismus so rasch in Harnstoff übergeführt und zugleich so schnell ausgeschieden werden, daß sich durch Resorption keine wirksamen Mengen im Körper ansammeln können. Die Synthese wird jedoch nicht von allen Tieren mit der gleichen Leichtigkeit vollzogen. Nur bei Pflanzenfressern werden alle Ammoniumsalze in Harnstoff übergeführt; bei den Fleischfressern und beim Menschen gehen das kohlensaure und andere Salze, die bei der Verbrennung Kohlensäure, welche selber an der Synthese teilnimmt, liefern, ebenfalls vollständig in Harnstoff über, aber die Salze der starken Mineralsäuren, z. B. Salmiak, werden nicht vollständig umgewandelt und jedenfalls teilweise unverändert ausgeschieden.

Ammoniumsalze wirken schwach *schweißtreibend*, steigern die *Bronchialsekretion* und machen den Schleim dünnflüssig. Auch die

Diurese nimmt zu, aber der Urin kann selbstverständlich nicht wie von festen Alkalien von den Ammoniumverbindungen, die entweder als Harnstoff oder als neutrale Salze von Mineralsäuren ausgeschieden werden, alkalisch gemacht werden.

Therapeutische Anwendung. Ammoniak (Salmiakgeist) wird selten als Ätzmittel angewandt, aber häufig — meist mit Kampfer, Terpentinöl und andern hautreizenden Mitteln zusammen — als Bestandteil von Linimenten benutzt, die zur Einreibung bei *rheumatischen* und *neuralgischen* Schmerzen, ,,*Verstauchungen*'', *Kontusionen* und ähnlichen unblutigen Beschädigungen dienen. Verdünnte Ammoniaklösung dient als Waschwasser gegen *juckende Hautaffektionen* und *Insektenstiche*. Als Riechmittel findet Ammoniak Anwendung bei *akuten Kollapszuständen* (Ohnmacht), wo die Reizung der Nasenschleimhaut reflektorisch Atembewegungen auslöst und den Blutdruck erhöht (Pinselung der Nasenschleimhaut mit Ammoniaklösung bei Kollaps während der Chloroformnarkose). In kleinen Dosen hat man Salmiakgeist auch innerlich als Exzitans gegeben und bei *Schlangenbiß*, gegen den, ungewiß aus welchem Grunde, Ammoniakpräparate empfohlen werden. Bei *Inhalationsvergiftungen mit ätzenden sauren Dämpfen* ist Ammoniakeinatmung die natürliche Behandlung.

Vergiftungen mit Salmiakgeist behandelt man mit Magenspülung, wenn sie sich ausführen läßt; als Gegengift gibt man Essig oder Zitronensaft. Glottisödem kann die Tracheotomie notwendig machen und Ösophagusstrikturen erfordern Sondenbehandlung.

Salmiak wird als schleimlösendes Mittel im Anfangsstadium der gewöhnlichen *akuten Bronchitis*, wo die Sekretion noch spärlich ist, gebraucht und beeinflußt nach Ansicht der meisten den katarrhalischen Prozeß unzweifelhaft in dem Sinne, daß er ihn rascher in das zweite Stadium übergehen läßt. Im übrigen gleicht Salmiak in seinen Wirkungen dem Chlornatrium; er wird leicht gelöst und resorbiert und diffundiert sehr leicht, wird hauptsächlich im Urin ausgeschieden und ruft die allgemeinen Salzwirkungen hervor, in größeren Dosen stark vermehrte Diurese.

Ammoniumkarbonat wurde früher durch trockene Destillation von Horn u. dgl. (,,Hirschhornsalz'') hergestellt. Es enthielt infolgedessen Pyridinbasen und andere empyreumatische Produkte und genoß einst Ansehen als Mittel gegen Krämpfe und ,,nervöse Anfälle''; das jetzt offizinelle reine Salz hat in den üblichen kleinen Dosen, die im Organismus bald in Harnstoff übergehen, kaum irgendwelche resorptive Wirkung. An der Luft gibt es Ammoniak ab und wird als *Riechmittel bei Ohnmachten* benutzt. In der Hitze des Backofens verflüchtigt es sich, bildet im Teig unzählige feine Kanäle und wird im

Haushalt als *Backpulver* zur Herstellung leichten, porösen Backwerks benutzt.

Harnstoff wirkt ebenfalls diuretisch. Er geht leicht in das Glomerulusfiltrat über, wird aber schwer in den Tubuli zurückresorbiert und widersetzt sich hier auch der Rückresorption des Wassers („Tubulusdiarrhoe"). Man nimmt auch an, daß er extrarenal diuretisch wirkt, indem er Wasser aus den Geweben ins Blut zieht. Unter dem Namen *Piperazin* wurde das Diäthylendiamin gegen Podagra und Lithiasis stark empfohlen, weil es im Reagensglas Harnsäure auflöst. Die klinischen Resultate bei *Podagra* und *Lithiasis* sind indessen nicht überzeugend gewesen.

Nach zahlreichen Mitteilungen besitzt *Allylschwefelharnstoff* oder *Thiosinamin* subkutan oder intramuskulär injiziert die Eigenschaft, Narbenbildungen, ohne Rücksicht auf ihren Sitz, aufzulösen oder ihre Resorption zu befördern. Die Wirkung scheint darauf zu beruhen, daß es seröse Durchflutung und Masseneinwanderung von weißen Blutkörperchen in das Narbengewebe hervorruft, das dadurch weich und nachgiebig wird und der mechanischen Behandlung, die womöglich immer gleichzeitig mit den Injektionen stattfinden soll, geringeren Widerstand entgegensetzt. Man hat, oft mit Erfolg, Thiosinamin bei äußeren und inneren Narben verschiedener Art versucht (*Verbrennungsnarben*, *Gelenkankylosen*, *Verwachsungen nach Otitis*, *postoperativen Adhäsionen*, *Ösophagus-* und *Urethrastrikturen* usw.). Die Injektionen erzeugen nur ein kurzes Brennen, selten auch andere Nebenwirkungen, wie masern- oder urticariaähnliche Ausschläge, Übelbefinden, Kopfschmerz, Polyurie. Einige Male hat man Fieber von mehrtägiger Dauer beobachtet, namentlich bei Tuberkulösen. Man hat eine ähnliche Reaktion, wie sie nach Tuberkulininjektionen auftritt, vermutet und — aus Furcht vor einer Ausbreitung der Bazillen — die Tuberkulose als Kontraindikation aufgestellt.

Präparate und Dosen.

Liquor Ammonii caustici, Ammoniakflüssigkeit, Salmiakgeist. Wasserklare, stark alkalisch reagierende Flüssigkeit, die 10% Ammoniak enthält. *Äußerl.* in verschiedenen Linimenten, z. B. *L. ammoniatum s. L. volatile, L. ammoniato-camphoratum* und *L. saponato-camphoratum.*

Liquor Ammonii anisatus, anisölhaltige Ammoniakflüssigkeit. Enthält die im Namen angegebenen Bestandteile in Spiritus gelöst. *Innerl.* 5 (Kinder) bis 30 Tropfen mehrmals täglich als Expektorans, besonders bei gesunkenem Kräftezustand. Bestandteil des *Elixir e Succo Liquiritiae,* kinderlöffelweise.

Liquor Ammonii acetici, Spiritus Mindereri. Früher häufig als Diaphoretikum verordnet. *Innerl.* $^1/_2$—1 Teelöffel 2—3mal tägl.

Ammonium chloratum, Ammoniumchlorid, Salmiak, NH_4Cl. Weißes Pulver oder weiße, fädige Kristalle, in 3 Teilen kalten Wassers leicht löslich.

Innerl. 0,25—1,0 mehrmals tägl. in der Form der „*Mixtura solvens*" (*Mixt. Liquirit. compos.*, „*Lakritzenmixtur*"): Rp. Ammon. chlorat., Succ. Liquirit. depurat. aa. 10,0, Aqu. 250,0 aller 2 Stunden 1 Eßlöffel. Kann auch zur Inhalation verwendet werden, entweder in 2proz. Lösung oder Substanz, indem man es über eine Lampe hält, wobei das Salz sich in weißen Dämpfen verflüchtigt.

Ammonium carbonicum, Ammoniumkarbonat, Hirschhornsalz. Farblose, durchscheinende, wasserlösliche, fädig-kristallinische Massen, die stark nach Ammoniak riechen. Das offizinelle Salz besteht aus einem Gemisch von Ammoniumbikarbonat und karbaminsaurem Ammonium, verändert aber beständig seine Zusammensetzung, da es Ammoniak abgibt. *Innerl.* 0,2—0,5 pro dosi.

Urea, Harnstoff, $CO(NH_2)_2$. Farblose, leicht in Wasser lösliche Kristalle. *Innerl.* als Diuretikum 20,0—50,0 pro Tag.

Piperazinum, Diäthylendiamin, $C_2H_4{<}\genfrac{}{}{0pt}{}{NH}{NH}{>}C_2H_4$; farblose, in Wasser leicht lösliche Tafeln. *Innerl.* 1,0—1,3 tägl. in Wasser oder Selterswasser gelöst.

Thiosinaminum, $CS{<}\genfrac{}{}{0pt}{}{NH(C_3H_5)}{NH_2}$, farblose oder rötliche, in Wasser und Alkohol lösliche Kristalle von zwiebelartigem Geruch und bitterem Geschmack. *Subkutan* oder *intramuskulär* in 10—15proz. Lösung in Spiritus oder Wasser (im letzteren Falle setzt man zur Beförderung der Lösung 2% Glyzerin zu). Davon injiziert man die ersten Male $^1/_2$ ccm, später 1 ccm, entweder in der Nähe der Narbe oder an einer andern Stelle, z. B. am Rücken, zweimal wöchentlich einige Wochen oder Monate lang. *Fibrolysin*, Verbindung von Th. und Natriumsalicylat; weißes, in Wasser leicht lösliches Pulver; subkutan in doppelt so großen Dosen wie Thiosinamin.

9. Erdalkalimetalle.

Calcium findet sich nicht nur im Skelett und in den Zähnen, sondern auch überall in den weichen Geweben des Körpers und ist ein notwendiger Bestandteil aller Gewebesäfte und Zellen. Das Blutplasma des gesunden Menschen hat einen sehr konstanten Calciumgehalt, etwa 11 mg in 100 ccm Blut. Es wird beständig ausgeschieden, muß beständig ersetzt werden und gehört zu den unentbehrlichen Nahrungsbestandteilen. Seine Bedeutung für den ganzen Organismus geht aus den krankhaften Symptomen, die bei „Kalkhunger" eintreten, hervor. Der Zustand ist wegen der damit verbundenen, viel diskutierten Frage nach der Ätiologie der Rachitis oft untersucht worden. Gibt man Säugetieren eine sonst ausreichende, aber zu calciumarme Nahrung, so verfallen sie in einen dyskrasischen Zustand, der sich in Appetitlosigkeit, Diarrhöe, Sinken des Körpergewichts, Atrophie des Skeletts, dessen Knochen an Dicke und Gewicht abnehmen, und allgemeiner Schwäche äußert, schließlich erfolgt der Tod an Marasmus. Bei jungen, noch wachsenden Tieren, die wegen ihres größeren

Bedarfes empfindlicher gegen Kalkhunger sind als erwachsene Tiere, deren Skelett voll entwickelt ist, fand man, daß die Knochen nicht normal ossifizierten, sondern deformiert, biegsam und leicht schneidbar waren (Osteoporose). Diesen physikalischen Eigenschaften entsprechend war der Gehalt der Knochensubstanz an Aschenbestandteilen bedeutend herabgesetzt, der Wassergehalt dagegen erhöht. Die intravenöse Zufuhr größerer Calciummengen bewirkt bei Tieren ein charakteristisches Vergiftungsbild, das in Gleichgewichtsstörungen, Tonusverlust und aufsteigender Lähmung besteht (W. Heubner).

Auch für das Leben *isolierter Organe* erweist das Calcium sich als notwendig. Das Froschherz steht bald still, wenn es von physiologischer Kochsalzlösung durchströmt wird, auch wenn diese durch Soda schwach alkalisch gemacht ist, aber der Eintritt des Stillstandes wird lange verzögert, oder das bereits still stehende Herz fängt wieder an zu schlagen, wenn man der Lösung ein Calciumsalz zusetzt. Solange nur Na- und Ca-Ionen vorhanden sind, ist die Kontraktion des Herzens doch etwas verlängert und die Erweiterung erfolgt langsam. Erst wenn man Spuren eines Kaliumsalzes zusetzt, nehmen die Bewegungen normalen Charakter an. Alle diese Salze sind aus diesem Grunde in den bei physiologischen Versuchen soviel verwendeten Lösungen von Ringer und Locke vorhanden. In gleicher Weise wie das Herz bewahren auch andere quergestreifte Muskeln ihre Kontraktilität, Nerven ihre elektrische Erregbarkeit und die Cilien des Flimmerepithels ihre Bewegungen länger in kalkhaltiger als in reiner physiologischer Kochsalzlösung, und die Eier verschiedener Tiere entwickeln sich nicht oder abnorm in völlig calciumfreiem Wasser.

Auch für eine Reihe von Prozessen, die ohne Mitwirkung lebender Zellen erfolgen, ist dieses Element notwendig; so bringt *Labferment* die Milch nicht zum Koagulieren, wenn keine Calciumsalze vorhanden sind, und die *Koagulation des Blutes* wird verhindert, wenn man seine Calciumsalze mit Oxalsäure ausfällt, dieselbe Wirkung haben auch andere calciumfällende Säuren (Starkenstein). Nach Versuchen von Weiß gelingt es beim Menschen durch Darreichung von Calciumsalzen per os eine erhebliche Beschleunigung der Blutgerinnung herbeizuführen. Nach neueren Untersuchungen von van den Velden ergibt es sich jedoch, daß diese Wirkung sehr flüchtig ist. Sie tritt schon nach ein paar Minuten ein, hält nur 20—30 Minuten an und kann darum nicht von resorptiver Natur sein, sondern wird durch Irritation der Magenschleimhaut hervorgerufen; denn auch andere irritierende und adstringierende Substanzen haben denselben Effekt.

Schon vor mehreren Jahren hat Wright gezeigt, daß die Entstehung von Urticaria nach subkutaner Injektion von Tetanus- und

Diphtherieserum und der lokalen Ödeme, die nach Injektion abgetöteter Typhuskulturen auftreten, beim Menschen durch Calciumchlorid gehemmt wird. Chiari und Januschke haben gefunden, daß dasselbe von den serösen Pleuraexsudationen gilt, die man bei Tieren durch verschiedene Gifte, z. B. das im vorigen Kapitel besprochene Thiosinamin, hervorrufen kann. Auch die lokale Entzündung der Konjunktiva, die reizende Substanzen hervorbringen, blieb aus oder war geringer bei den Versuchstieren, die mit subkutanen Chlorcalciuminjektionen behandelt waren. Diese entzündungshemmende Wirkung war unabhängig von der Blutkoagulation, denn sie trat auch unter gleichzeitiger Anwendung von Hirudin (s. S. 266) ein. H. Meyer hat daher die Vermutung aufgestellt, daß die Calciumsalze Gerinnungen oder ähnliche Veränderungen in den Gefäßwänden erzeugen, wodurch diese dichter und weniger durchlässig werden — also eine *adstringierende Fernwirkung.*

Direkt ins Blut gebracht haben lösliche Calciumsalze eine *digitalisähnliche* Wirkung, die sich in verstärktem Maße bei dem naheverwandten Barium (s. unten) wiederfindet. Nach sehr großen Dosen treten ein narkoseähnlicher Zustand und Herzunregelmäßigkeiten, die mit diastolischem Stillstand einhergehen, auf.

Resorption und Ausscheidung. Calciumsalze werden vom Verdauungskanal her langsam *resorbiert*, und von der aufgenommenen Quantität wird nur wenig durch die Nieren *ausgeschieden.* Die Hauptmenge kehrt wieder in den Darm zurück und verläßt mit dem unresorbierten Teil den Körper auf diesem Wege. Nach kleinen Dosen von Ca-Salzen steigt die Ausscheidung im Urin fast nicht; nach sehr großen Dosen, z. B. 8—10 g Kreide, fand man die Menge auf das Dreifache gestiegen, aber schon am folgenden Tag war sie wieder zur Norm herabgesunken.

Da die Ca-Salze wenig diffusionsfähig und schwer resorbierbar sind, können sie nicht wie die Alkalisalze im Organismus die Veränderungen, die früher unter dem Namen Salzwirkung beschrieben worden sind, hervorrufen, denn dazu sind leicht lösliche und leicht resorbierbare Salze erforderlich. Die kleinen Mengen, die aufgenommen werden, werden als Ernährungs- und Baumaterial verwendet, nach großen Dosen wird der Urin alkalisch und durch ausgeschiedene Phosphate trübe. Fütterung mit großen Mengen Calciumphosphat hat sich bei Tieren ohne Einfluß auf die Aschenmenge der Knochen erwiesen.

Lokal wirkt *Calciumoxyd* (Ätzkalk) *ätzend* auf feuchtes Gewebe, weil es sich sehr begierig unter bedeutender Wärmeentwicklung mit Wasser vereinigt. Die Wirkung ist im Gegensatz zu der der kaustischen Alkalien oberflächlich, da Ätzkalk in gelöstem Zustande nicht

ins Gewebe diffundieren kann, sondern als pulverförmiges Hydrat oder in Form anderer schwer löslicher Verbindungen, die er mit den Säuren und dem Fett des Gewebes bildet, überall festgehalten wird.

Barium ist trotz der chemischen Verwandtschaft mit dem Calcium ein sehr giftiges Element. Seine löslichen Salze sind für den Menschen schon in Dosen von wenigen Gramm tödlich. Die wichtigsten Symptome sind Brennen im Mund und Epigastrium, Erbrechen und bald darauf Diarrhöe, die von den heftigsten Leibschmerzen und großer

Fig. 34. Linke Hälfte: normale Tätigkeit. Bei × BaCl 1:2000, die Zeit ist in Sekunden markiert.

Fig. 35. Linke Hälfte: normale Tätigkeit. Bei × BaCl 1:1000.

Erschöpfung begleitet ist, unregelmäßiger, meist langsamer Puls, oberflächliche Atmung; schließlich Tod unter Asphyxie. Das Sensorium ist beinahe immer klar, in den schlimmsten Fällen sind Krämpfe vorhanden. Die experimentelle Analyse zeigt, daß Barium tonische Kontraktion aller Muskeln, sowohl quergestreifter wie glatter, hervorbringt. Nach Fühner ist jedoch nicht die Muskelsubstanz selbst, sondern das Nervenende der Angriffsort; die Wirkung bleibt nämlich aus, wenn der Nerv degeneriert ist. Von besonderem Interesse sind die Symptome von seiten des Herzens. Die Systolen des isolierten Froschherzens werden vollständiger, aber die diastolische Erweiterung nimmt ab (Fig. 34) und schließlich verharrt der Ventrikel in tonischer Kontraktion (Fig. 35), während die Vorhöfe noch eine Zeitlang weiter-

schlagen. Bei Säugetieren erzeugt Chlorbarium ebenfalls langsamen Puls und erhöhten Blutdruck, wozu sowohl die verstärkte Herzarbeit, wie besonders die Verengerung des Arteriensystems beiträgt. Die Wirkung des Bariums hat also eine gewisse äußerliche Ähnlichkeit mit der Digitaliswirkung, unterscheidet sich aber scharf von dieser dadurch, daß der wichtige Einfluß auf den N. vagus fehlt.

Auch **Strontium** hat Herzwirkung (wenn auch nur schwach), ist aber sonst im Gegensatz zum Barium nicht giftig. 20 g Strontiumlaktat oder -nitrat haben sich, innerlich genommen, als unschädlich für den Menschen erwiesen, und sogar nach intravenöser Injektion von 3 g Chlorstrontium sah Laborde bei Hunden kein Zeichen von Intoxikation. Bei Fütterung mit kalkarmer Nahrung, der man Strontium zusetzt, kann es sogar in geringer Menge in der Knochensubstanz an Stelle von Calcium abgelagert werden.

Therapeutische Anwendung. Die neueren Untersuchungen über die große physiologische Bedeutung des Calciums haben zur Folge gehabt, daß den bisher wenig beachteten **löslichen Calciumsalzen** (Ca-Chlorid und -Laktat) jetzt von therapeutischer Seite viel Aufmerksamkeit geschenkt wird. Man hat namentlich versucht, die oben besprochenen, durch Tierexperimente gefundenen ,,adstringierenden Fernwirkungen" auszunutzen. Es hat sich gezeigt, daß nicht nur die *anaphylaktischen Hautsymptome,* die nach Seruminjektionen oder durch Idiosynkrasie gegen gewisse Nahrungsmittel (Seetiere, Obst) auftreten, in günstiger Weise beeinflußt werden können, sondern auch gewöhnliche *Urticaria.* Bei *Jodschnupfen* kann die starke Sekretion beschränkt werden. Die wertvollste Wirkung wurde bei *Heuschnupfen* erzielt; Emmerich und Loew haben nachgewiesen, daß selbst sehr hartnäckige Formen dieser lästigen Krankheit oft am Ausbruch verhindert werden, wenn man einige Wochen, ehe die Heufieberzeit beginnt, mit der prophylaktischen Anwendung von 3 g Calciumchlorid täglich anfängt; es kann jedoch auch wirksam sein, wenn es erst bei Ausbruch der Krankheit gegeben wird. Bei *Pleuritis* und bei *Bronchitis* mit starker Sekretion sind die Resultate negativ gewesen.

Sehr große Dosen, z. B. 15—30 g täglich, können nach Blum u. a., selbst wo andere Mittel versagt haben, eine mächtige Diurese hervorrufen. Um die Wirkung auf Ödeme zu unterstützen, soll man gleichzeitig die Flüssigkeitszufuhr beschränken und salzarme Kost verordnen. Namentlich bei Herzkranken ist Vorsicht nötig; die Behandlung darf jedesmal nur wenige Tage ausgeübt und muß beim ersten Anzeichen bedenklicher Symptome aufgegeben werden. Diese sind Cyanose, Andeutung von Kollaps sowie ,,großes Atmen". Letzteres betrachtet man als Folge einer Acidose (vgl. Diabetes), die darauf

beruht, daß der Cl-Gehalt des Blutes erhöht wird, während der Alkaligehalt sinkt.

Eine andere Gruppe neuerer Indikationen nimmt als Ausgangspunkt den Einfluß, den der Kalkmangel auf das Nervensystem zu haben scheint. Mac Callum und Voegtlin haben gefunden, daß die Kalkmenge des Blutes und des Gehirns nach der Exstirpation der Glandulae parathyreoideae bei Hunden abnimmt, und daß die nach der Operation auftretende Tetanie durch Kalkbehandlung bekämpft werden kann. Durch die Untersuchungen von H. Meyer und seinen Schülern ist ferner erwiesen, daß bei Vergiftungen mit kalkfällenden Substanzen, z. B. Oxalsäure, Symptome einer gesteigerten Nervenirritabilität auftreten. Klinisch hat die Behandlung mit Calciumchlorid bei *Spasmophilie* und *Tetanie* bei Kindern befriedigende Resultate gebracht. Auch bei Tetanie bei Erwachsenen, z. B. bei der Graviditätstetanie, können die schmerzhaften tonischen Kontraktionen durch den mehrtägigen Gebrauch von Chlorcalcium gelindert werden. Neulich wurde auch von gutem Erfolg bei *Asthma bronchiale* berichtet.

Auch bei *Blutungen* u. a. bei *Hämoptyse* hat man Calciumchlorid angewandt; von mehreren Seiten wird es stark als Herztonikum bei *Pneumonie* empfohlen. (10 ccm 5—10proz. Lösung intravenös.)

Ätzkalk wird als billiges und wirksames Mittel zur *Massendesinfektion*, z. B. von Dejektionen bei Choleraepidemien, Massengräbern im Kriege u. dgl. benutzt. Er besitzt bedeutende antiseptische Wirkungen; Lösungen von 1:4000 vermögen Cholerabazillen und noch dünnere Lösungen Typhusbazillen im Lauf einiger Stunden zu töten. Als Ätzmittel findet der ungelöschte Kalk hier und da Anwendung zusammen mit kaustischen Kali, um zu verhindern, daß dessen Wirkung zu weit um sich greift (s. S. 367).

Auf Wundflächen wird aus **Kalkwasser** durch die kohlensauren Salze des Sekretes fein verteiltes Calciumkarbonat ausgefällt, und alle kleinen Fetttropfen werden in unlösliche Kalkseifen verwandelt: so entsteht ein feiner Niederschlag, der eine schützende Decke bildet, *adstringierend* wirkt und Kalkwasser zu einem für Umschläge auf *Wunden* und *nässende Hautaffektionen* geeigneten Mittel macht. Statt die Seifenbildung an Ort und Stelle geschehen zu lassen, kann man sie auch hervorrufen, indem man Kalkwasser mit Leinöl schüttelt; das fertige Produkt (Kalkliniment) bildet eine Emulsion von Seifenpartikeln, die in fettem Öl suspendiert sind, und ist ein populäres, namentlich in der vorantiseptischen Zeit viel benutztes Mittel bei *Verbrennungen*. Im Magen neutralisiert Kalkwasser Säuren, läßt die Milch statt in gröberen Gerinnseln in äußerst feinen Partikeln koagulieren

und wird schließlich auf dem Epithel des Darmes als kohlensaures und phosphorsaures Salz und als Seife niedergeschlagen. Diese chemischen Reaktionen erklären es, daß Kalkwasser die Darmsekretion einschränkt und *Durchfälle* zum Stillstand bringen kann, eine Eigenschaft, von der man bisweilen bei Kindern Gebrauch macht.

Ungefähr dieselben Magen- und Darmwirkungen entfaltet **Calciumkarbonat.** Es wird gleichfalls bei *Diarrhöe* verordnet und wird in Form der **Kreide** bei Säurevergiftungen gebraucht; indes ist hier Magnesia vorzuziehen (s. nächstes Kapitel S. 399).

Da die Knochensubstanz bei Rachitis zu wenig Kalk enthält, hat man die Wirkung verschiedener Kalkpräparate, u. a. des **Calciumphosphates,** bei Rachitis einer gründlichen Prüfung unterzogen, ohne einen nachweisbaren Nutzen zu finden. Dieses negative klinische Resultat zeigt, daß die Krankheit ihre Ursache nicht in ungenügender Kalkzufuhr hat, und stimmt mit der täglichen Erfahrung überein, daß Rachitis sich oft bei Kindern einstellt, die nie Mangel an kalkreicher Nahrung gelitten haben, ja daß sie sich am häufigsten bei Flaschenkindern findet, die mit Kuhmilch ernährt werden, deren Kalkgehalt weit größer als der der Frauenmilch ist.

Calciumsulfat kommt in der Natur in kristallinischem Zustand als das Mineral Gips vor, das die Zusammensetzung $CaSO_4 + 2H_2O$ hat. Erhitzt man den kristallinischen Gips, so entweicht bei etwa 150° das Kristallwasser. Das Produkt, der gebrannte Gips, hat die Eigenschaft, mit Wasser zusammengebracht, seine zwei Moleküle Kristallwasser wieder aufzunehmen und dabei zu erstarren. Darauf beruht seine Verwendung zu *immobilisierenden Verbänden.* Wird Gips über 200° erhitzt, so verliert er die Fähigkeit Wasser aufzunehmen und heißt dann totgebrannt.

Bariumchlorid ist bei *Herzkrankheiten* empfohlen worden, wird aber fast nie angewandt; daß es nicht mit Digitalis in eine Reihe zu stellen ist, ist S. 387 erwähnt worden. Das unlösliche Bariumsulfat wird jetzt viel bei der Röntgenphotographie von Magen und Darm benutzt; sehr wichtig dabei ist, daß es frei von löslichen Bariumsalzen ist. *Strontiumlaktat* setzt, wie Laborde gefunden hat, die Eiweißmenge bei *Nephritis* herab und ist bisweilen unter diesem Gesichtspunkt angewandt worden; es soll auch gegen *Bandwurm* wirksam sein.

Ein neues, zu den Erdalkalimetallen gehöriges Element ist das **Radium** (Curie und Bemont 1898), das bekannteste der in neuester Zeit entdeckten „radioaktiven" Elemente. Diese Körper haben Eigenschaften, die tiefgreifende Veränderungen in unsern Anschauungen über die Natur aller Materie hervorgebracht haben. Die eingewurzelten Vorstellungen von den Atomen als den kleinsten und letzten Teilen der Materie müssen aufgegeben werden. Das Radiumatom unterliegt einem unaufhörlichen, spontanen Auflösungsprozeß

und entsendet dabei die sogenannten *α-Partikeln,* materielle, positiv elektrisch geladene Teilchen, jetzt als Heliumatome + elektrische Ladung erkannt, die mit einer bis zu 27 000 Kilometer in der Sekunde betragenden Geschwindigkeit fortgeschleudert werden, *β-Partikeln* oder negative Elektronen (analog den Kathodenstrahlen), deren Geschwindigkeit noch größer ist und sich der des Lichtes nähert, und *γ-Strahlen,* die als Ätherwellen, erzeugt durch die schnelle Bewegung der Partikeln, betrachtet werden und von derselben Natur wie die Röntgenstrahlen sind. Dabei geht das Radium selber in *Radiumemanation* über, eine Gasart, die gleichfalls ein unbeständiger Körper ist, der sich rasch weiter verändert und u. a. wie das Radium selber, das schon früher bekannte Element Helium liefert. Hierdurch ist zum erstenmal bewiesen, daß ein Grundstoff in einen andern übergehen kann, und das alte Dogma von der Unveränderlichkeit der Grundstoffe umgestürzt. Bringt man Radium auf die Haut, so wird sie einem unaufhörlichen Bombardement durch die erwähnten Partikeln und Strahlen ausgesetzt; die Folge sind hartnäckige Ulzerationen, die aussehen wie Brandwunden. Gleichzeitig gehen die mehr durchdringenden „harten" Strahlen in die Tiefe, wirken aber nicht gleich stark auf alle Zellen und Gewebe. Die weißen Blutkörperchen und überhaupt das sogenannte lymphatische Gewebe wird stark beeinflußt und ebenso die männlichen und weiblichen Geschlechtszellen, so daß man Sterilität hervorbringen kann (den gleichen Einfluß haben Röntgenstrahlen). Durch besondere Empfindlichkeit zeichnen sich ferner junge wachsende Zellen aus, namentlich wenn das Wachstum in unregelmäßiger, atypischer Weise erfolgt, wie es der Fall ist bei bösartigen Geschwülsten (Karzinome, Sarkome). Diese Erfahrungen liegen der modernen Radiumbehandlung von inoperablem Krebs zugrunde, wobei man durch geeignete Filtrierung (Metallkapseln) die oberflächlich wirkenden „weichen" Strahlen, die Entzündung und Nekrose der Haut erzeugen, zurückhält und nur die oben erwähnten tiefgehenden Strahlen benutzt. Die Behandlung muß in Krankenhäusern, wo relativ große Radiummengen zur Verfügung stehen, erfolgen, da zu schwache Bestrahlung nur als ein schädlicher Reiz wirkt, der das Wachstum der Geschwulstzellen befördert (schwache Bestrahlung fördert auch das Keimen von Pflanzensamen, starke dagegen vernichtet die Keimfähigkeit). Durch eine passende Bestrahlung kann im klimakterischen Alter die Menstruation zum Aufhören gebracht werden; damit werden in der Regel die Beschwerden geheilt, die in dieser Periode auftreten können. Nachdem man gefunden hat, daß viele der am höchsten geschätzten Heilquellen Radiumemanation enthalten, hat man der Frage, ob diese medizinische Bedeutung hat, viel Aufmerksamkeit geschenkt. Aus den mit großen Emanationsmengen angestellten Versuchen scheint hervorzugehen, daß *Arthritis urica,* sowie *Gelenk-* und *Muskelrheumatismus* und *Neuralgien* oft gebessert werden. Therapeutisch benutzt man jetzt das künstlich dargestellte Radiumwasser (stark verdünnte Lösungen von Radiumsalzen) zu Trinkkuren oder die Emanation zur Inhalation. In beiden Fällen braucht man weit größere Dosen, als sie sich in den natürlichen Mineralquellen finden. Die Radiumemanation wird sehr leicht durch die Lungen wie durch den Verdauungskanal aufgenommen und rasch wieder in der Atmungsluft ausgeschieden.

Präparate und Dosen.

Calcium chloratum fusum, wasserfreies Calciumchlorid, $CaCl_2$. Weiße, durchscheinende, zerfließliche, in Wasser sehr leicht lösliche Stücke von salzigem,

unangenehmen Geschmack. *Innerl.* 1,0—2,0 mehrmals täglich in Lösung mit Saccharin (etwa 0,05 pro Gramm) als Geschmackskorrigens. Gegen Heuschnupfen 1,0 3mal täglich, wenigstens 2—3 Monate vor der Blütezeit der Gräser beginnend. Bei Asthma beginnt die Behandlung mit 1,0 zweistündlich. Subkutan nicht zu verordnen (Abszesse, Nekrose). Das kristallinische Salz enthält 6 Moleküle oder etwa 50% Kristallwasser und wird in doppelt so großer Dosis gegeben. *Intravenös* 10proz. Lösung, 5—10 ccm. *Liquor Calcii chlorati*, enthält ca. 25% $CaCl_2$. Bei Magnesiumvergiftung (vgl. S. 359) *intravenös* mit 3 Teilen Wasser verdünnt, 5 ccm langsam injizieren.

Afenil ist eine lösliche Verbindung von $CaCl_2$ und Harnstoff; intravenöse Injektionen von 10 ccm einer 10proz. Lösung soll eine augenblickliche Wirkung bei Heufieber, Asthma und Urticaria haben.

Calcium lacticum, Calciumlaktat, $(C_3H_5O_3)_2Ca + 5H_2O$, weißes, wasserlösliches Pulver, weniger unangenehm schmeckend. *Innerl.* 1,0 3—6mal täglich in Pulvern oder in Lösung mit süßem Geschmackskorrigens.

Calcium oxydatum, Calcaria usta, Calx viva, Ätzkalk, gebrannter Kalk, CaO. Grauweiße, unregelmäßige Stücke, die sich unter starker Wärmeentwicklung mit Wasser zu dem weißen, pulverförmigen Hydrat $Ca(OH)_2$, dem gelöschten Kalk, vereinigen. 1 Teil gebrannter Kalk + 4 Teile Wasser geben eine weiße, dickflüssige Mischung, die *Kalkmilch* genannt wird.

Aqua Calcis, Aqua Calcariae, Kalkwasser. Eine gesättigte Lösung, die, da Kalkhydrat wenig löslich ist, nur etwa 1,4 g CaO im Liter enthält, also weniger Kalk als Kuhmilch, die 1,7 g in 1 l enthält. *Innerl.* kinderlöffelweise rein oder in Milch bei Verdauungsstörungen und Durchfällen bei kleinen Kindern. Gleiche Teile Kalkwasser und Leinöl geben das früher offizinelle *Linimentum e Calce*, populäres Mittel bei Verbrennungen (s. auch S. 275).

Calcaria saccharata, Zuckerkalk; farblose Masse, in 12 Teilen Wasser löslich, leichter löslich in Zuckersirup. *Innerl.* in Zuckerwasser (5:100) gelöst, eßlöffelweise aller 10 Minuten als Antidot bei Karbol- und Oxalsäurevergiftung.

Calcium carbonicum praecipitatum, Calciumkarbonat, $CaCO_3$. Weißes, in Wasser so gut wie unlösliches Pulver. *Innerl.* 0,5—2,0 als Pulver oder in Schüttelmixtur.

Calcium phosphoricum, Calciumphosphat, $CaHPO_4 + 2H_2O$. Leichtes, weißes, in Mineralsäuren leicht lösliches Pulver. *Innerl.* wie Calciumkarbonat.

Calcium sulfuricum ustum, gebrannter Gips, $CaSO_4$. Weißes Pulver, das, mit seinem halben Gewicht in Wasser verrührt, binnen wenigen Minuten zu einer festen Masse erstarrt, um so schneller, je wärmer das benutzte Wasser ist. Verbände die der Feuchtigkeit ausgesetzt sind (bei Kindern), überzieht man mit *Wasserglas* (*Liquor Natrii silicici*), einer gummiähnlichen Lösung von Natriumsilikat im Wasser. Wasserglas allein eignet sich weniger zu immobilisierenden Verbänden, weil es zu langsam erstarrt.

Baryum chloratum, Bariumchlorid, $BaCl_2 + 2H_2O$; farblose, rhombische Tafeln, leicht löslich in Wasser, mit bitterem, Übelkeit erregendem Geschmack. *Innerl.* 0,02—0,03 zweimal täglich in verdünnter wässeriger Lösung.

Strontium lacticum, Strontiumlaktat $(C_3H_5O_3)_2Sr + 3H_2O$. Weißes, körniges, leicht lösliches Pulver. *Innerl.* bei Nierenkrankheiten in Lösung 30,0:200,0, 1 Eßlöffel viermal täglich. Gegen Bandwurm wird empfohlen: Stront. lact. 20,0, Aqu. 120,0, Glycerin 30,0, 5 Tage lang 1 Eßlöffel morgens und abends.

Erdalkaliwässer oder **Kalkwässer.** Darunter versteht man Mineralwässer, die im Verhältnis zu andern Salzen in überwiegender Menge Calciumkarbonat

oder Calciumsulfat („Gipswässer") enthalten. Die bekanntesten dieser Quellen besitzen *Wildungen* im Fürstentum Waldeck (in 1 l etwa 1,0 Calciumkarbonat und viel freie Kohlensäure) und *Contrexeville*, das im französischen Teil der Vogesen gelegen ist (etwa 0,7 Calciumsulfat und 1,0 Calciumkarbonat im Liter). Diese beiden Wässer werden auch in großem Maßstab versandt.

Radiumwasser. Lösungen von Radiumsalz in Wasser. Die Aktivität wird in der Regel in den sogenannten Mache-Einheiten oder in Volt-Einheiten (= etwa $^1/_{100}$ Mache-Einheiten) angegeben. *Innerl.* Tagesdosis nicht unter 1000 Mache-Einheiten, auf 4—5 Portionen verteilt, die gleich nach den Mahlzeiten genommen werden. Namentlich bei Rheumatismus sieht man oft nach einigen Tagen eine Reaktion, die in Schwellung und Schmerzen besteht; werden die Symptome stärker, setzt man einige Tage mit der Behandlung aus.

10. Säuren.

In wässerigen Lösungen werden die Säuren in positive Wasserstoffionen und für jede Säure spezifische negative Ionen dissoziiert: $HCL = H + Cl$, $HNO_3 = H + NO_3$, $H_2SO_4 = H + H + SO_4$ usw. Die saure Reaktion sowie die *charakteristischen Säureeigenschaften* überhaupt *hängen von den Wasserstoffionen ab.* Dem Organismus gegenüber sind indessen auch andere Verhältnisse, z. B. große Affinität zu Wasser, von Bedeutung, und wenn das negative Ion sehr giftig ist, treten die eigentlichen Säurewirkungen ganz in den Hintergrund (Blausäure).

Die Säuren, deren Wirkungen ganz und gar oder hauptsächlich den sauren Eigenschaften, d. h. den H-Ionen, zuzuschreiben sind, sind vor allem die starken Mineralsäuren, Schwefelsäure, Salpetersäure, Salzsäure und Phosphorsäure, und von organischen Verbindungen die niederen Fettsäuren, namentlich Ameisensäure, Essigsäure und Milchsäure. Die höheren Fettsäuren, die in Wasser unlöslich sind, wirken im Organismus nicht als Säuren, sondern sind wertvolle Nährstoffe und gehören ebensowenig wie die aromatischen oder andere Säuren, deren wichtigste Wirkungen von ihren negativen Ionen abhängen, zur pharmakologischen Gruppe der Säuren.

Die Ausdrücke sauer oder alkalisch werden jetzt oft durch die Angabe des Wasserstoffexponenten ersetzt. Zur Erklärung dieses Begriffes mag folgende Ausführung dienen.

Schon auf Seite 345 ist erwähnt, daß Wasser teilweise in positive H-Ionen und negative OH-Ionen dissoziiert ist. Da nur Ionen Elektrizität transportieren, läßt sich ihre Zahl feststellen, indem man das Leitungsvermögen des Wassers bestimmt.

Zwischen $(\overset{+}{H})$ und $(\overset{-}{OH})$ und dem undissoziierten Teil des Wassers besteht ein Gleichgewicht, das durch folgende Gleichung ausgedrückt werden kann

$$\frac{[\overset{+}{H}] \times [\overset{-}{OH}]}{[H_2O]} = k \text{ (konstant).}$$

Da die Dissoziation außerordentlich gering ist — nur 1 Gramm H-Ionen auf 10 Millionen Liter Wasser — so erleidet die Konzentration der undissoziierten Wassermoleküle keine meßbare Verringerung, und setzt man $[\overset{+}{H}] \times [\overset{-}{OH}] = k \times [H_2O]$, so ist auch dies eine konstante Größe, die nur ein wenig mit der Temperatur variiert. Diese Größe wird mit kw bezeichnet und die Dissoziationskonstante des Wassers genannt; sie gilt für alle wässerigen Lösungen und ist bei 22° gleich 10^{-14}, also eine kleine Zahl.

Da Wasser neutral reagiert, sind H- und OH-Ionen in gleicher Anzahl vorhanden, und die Konzentration jeder der beiden ist folglich 10^{-7} Gramm-Ion pro Liter. Setzt man dem Wasser eine Säure zu, wodurch die H-Ionenkonzentration zunimmt, so muß, da die Gleichung $(\overset{+}{H}) \times (\overset{-}{OH}) = 10^{-14}$ auch weiter gilt, die Konzentration der OH-Ionen entsprechend abnehmen, und wird umgekehrt eine Base zugesetzt, so erhöht sich die Konzentration der OH-Ionen und die Folge ist eine entsprechende Reduktion der H-Ionen. Oder mit andern Worten: Da das Produkt immer gleich bleibt, so ist die Größe des einen Faktors immer abhängig von der des andern. Es genügt daher, nur den einen anzuführen, und man hat die Konzentration des Wasserstoffions, von Michaelis *Wasserstoffzahl* genannt, gewählt.

Wenn $(\overset{+}{H}) = 10^{-7}$, so ist $\log (\overset{+}{H}) = -7$, oder $-\log (\overset{+}{H}) = 7$; der Logarithmus der Wasserstoffzahl ist negativ, aber der negative Logarithmus der Wasserstoffzahl ist 7. Den letzteren hat Sörensen gewählt, um das negative Vorzeichen zu vermeiden, und nennt ihn pH. Man ist nun allmählich ganz dazu übergegangen, die Wasserstoffzahl mit ihrem negativen Logarithmus pH — genannt **Wasserstoffexponent** — anzugeben. Bei saurer Reaktion ist dieser < 7, bei alkalischer Reaktion > 7, bei neutraler Reaktion ist pH $= 7$. Das Blutserum des Menschen hat pH 7,35, ist also schwach alkalisch.

Daß pH mit steigender Acidität fällt, und daß alkalische Lösungen einen größeren pH haben als saure, wirkt im ersten Augenblick etwas verwirrend, aber man gewöhnt sich rasch an diese bequeme Ausdrucksweise, die nicht nur erkennen läßt, ob eine Lösung sauer oder alkalisch ist, sondern auch quantitativ die Acidität und die Alkalinität angibt.

Allgemeine Wirkungen der Säuren. Das lebende Protoplasma reagiert alkalisch und geht zugrunde, wenn seine Alkaleszenz unter eine bestimmte Grenze herabgeht oder die Reaktion sauer wird. Die Säuren sind daher **Protoplasmagifte** und wirken infolgedessen *antiseptisch.* Die meisten der starken Mineralsäuren und die Essigsäure hemmen das Wachstum von Mikroorganismen und hindern die Fäulnis in einer Konzentration von 0,2—0,5 %, also ungefähr derselben Verdünnung wie Karbolsäure. Widerstandsfähiger gegen die Einwirkung verdünnter Säuren sind Schimmel- und Hefepilze sowie eine Anzahl niederer Tiere, z. B. die bei der Essigsäurefabrikation auftretende Anguillula aceti, „Essigaal“. Im allgemeinen ist die antiseptische Kraft der Säuren ihrem Dissoziationsgrade oder der Anzahl der H-Ionen proportional. Die Mineralsäuren, die in wässeriger Lösung stark dissoziiert sind, wirken darum stärker antiseptisch als die giftige, wenig dissoziierte Blausäure.

Die konzentrierten Säuren ziehen gierig Wasser an, treiben schwächere Säuren aus, bemächtigen sich aller Alkalien und fällen Eiweiß. Alle diese Eigenschaften machen sie zu äußerst kräftigen Ätzmitteln, die unter starken Schmerzen das lebende Gewebe zerstören und tiefe Substanzverluste hinterlassen. Infolge der Affinität zu Wasser ist die Wirkung auf den feuchten **Schleimhäuten** besonders stark. Während die Alkaliätzung daran kenntlich ist, daß die Schleimhäute geleeartig aufquellen, sich glatt anfühlen und dunkel gefärbt sind, ist die säuregeätzte Schleimhaut zunächst weiß, und die Oberfläche hat ein trockenes „gekochtes" oder „gegerbtes" Aussehen; später geht die Farbe durch Austritt von Blut und Zersetzung des Blutfarbstoffs in braun oder schwarz über.

Die einzelnen Abschnitte des **Verdauungskanales** verhalten sich den Säuren gegenüber etwas verschieden. In verdünntem Zustande haben die Säuren einen leicht zusammenziehenden, säuerlich erfrischenden Geschmack; sie machen die Zähne etwas rauh und stumpf, da sie deren Calciumsalze angreifen. Der Magen, der selber Salzsäure produziert, ist den meisten verdünnten Säuren gegenüber ziemlich tolerant. Wie bekannt, geht die Pepsinverdauung unter saurer Reaktion vor sich; die normale Salzsäure kann in dieser Hinsicht im Reagenzglas durch die meisten andern Säuren ersetzt werden. Im Dünndarm, besonders im Duodenum, bildet sich unter dem Einfluß von Säuren, bzw. saurem Mageninhalt, Sekretin (Starling, Baylíß), das in das Blut übergeht und die Pankreas- und Gallensekretion anregt. In den ferneren Darmabschnitten, wo normalerweise alkalische Reaktion ist, wirken Säuren stark reizend und rufen Durchfälle hervor. Längerer übertriebener Genuß verdünnter Säuren beeinträchtigt Appetit und Verdauung und hat sekundär schlechte Ernährung und Anämie zur Folge.

Die Wirkung kleiner Säuremengen im **Blut** und in den **Geweben** sind wenig hervortretend und wenig bekannt. Beim gesunden Menschen haben verdünnte Säuren selbst in sehr großen Dosen keinen Einfluß auf *Puls* und *Temperatur*. Bei Fieber setzen sie nach dem Zeugnis vieler Kliniker die Pulsfrequenz etwas, aber die Temperatur nur wenig herab; es ist auch natürlich, daß sie bei Zuständen, wo die Säureproduktion von vornherein vermehrt ist, wirksamer sein können als unter normalen Verhältnissen.

Das Blut wird im Leben nicht sauer, da schon eine beträchtliche Verminderung seiner normalen Reaktion mit dem Fortbestehen des Lebens unvereinbar ist. Versucht man durch beständige Zufuhr den Organismus mit Säuren zu übersättigen, so fallen, wie Salkowskis und Schmiedeberg-Walthers grundlegende Untersuchungen gelehrt haben, die Resultate verschieden aus

je nachdem man Pflanzen- oder Fleischfresser zu den Versuchen benutzt. Bei den *Pflanzenfressern* (Kaninchen) werden die Säuren hauptsächlich als Kalium- und Natriumsalze ausgeschieden; dadurch wird das Blut rasch seiner festen Alkalien beraubt, und sobald ein größerer Teil von diesen verloren ist, stirbt das Tier unter Symptomen von herabgesetzter Herztätigkeit und Dyspnoe, kann aber bis zum letzten Augenblick durch intravenöse Injektion von Natriumkarbonat gerettet werden (ob sich alle Pflanzenfresser ebenso verhalten, ist unentschieden). Ganz anders steht es bei den *Fleischfressern*· sie zeigen eine auffallende Resistenz gegen Säuren. Bei Hunden erfolgt, selbst wenn die aufgenommene Säuremenge nach dem Körpergewicht berechnet, doppelt so groß ist wie die, welche bei Kaninchen letal wirkt, kein gefahrdrohender Verlust an festen Alkalien; diese unentbehrlichen Blutbestandteile werden dadurch gespart, daß die Säuren an Ammoniak gebunden, wahrscheinlich auf Kosten des Harnstoffes, ausgeschieden werden.

Der *Mensch* nimmt eine Mittelstellung ein, *steht aber den Fleischfressern am nächsten.* Er scheidet die Säuren sowohl als Ammoniumsalze, als auch an feste Alkalien gebunden aus. Eine Probe für die Fähigkeit des Menschen, große Säuremengen unschädlich zu machen, hat man in den schweren Formen von Diabetes; hier wird der β-Oxybuttersäure und der Acetessigsäure lange Zeit mit Hilfe von Ammoniak die Wage gehalten, während gleichzeitig die Harnstoffmenge stark herabgeht.

Die Säuren werden im Urin als normale oder saure Salze, die schwach diuretisch wirken, **ausgeschieden.** Ein kleiner Teil wird in den Nieren frei und verstärkt bei Carni- und Omnivoren die saure Reaktion des Urins. Bei Pflanzenfressern wird der Urin neutral oder sogar sauer.

Bei **Vergiftungen** sind die Symptome von der Konzentration abhängig und in allen wesentlichen Punkten für alle starken Säuren gleich. Die Lippen und die Haut um den Mund (pergamentähnliche Streifen um die Mundwinkel), die Mundhöhle, der Rachen, die Speiseröhre und der Magen werden mehr oder weniger tief verätzt; infolge der Diffusion der Säuren durch die Magenwand werden auch die Nachbarorgane wie Pankreas und Leber angegriffen. Perforation mit diffuser Peritonitis ist selten. Die klinischen Symptome bestehen in den intensivsten Schmerzen und heftigem Erbrechen, wo anfangs stark saurer Mageninhalt, später auch blutige Schleimhautstücke herausbefördert werden. In den ganz akut verlaufenden Fällen kann der Tod binnen wenigen Stunden eintreten, entweder infolge von Perforation oder durch Herzlähmung (die jede ausgedehnte Verätzung der Intestinalschleimhaut begleiten kann); zu dem tödlichen Ausgang trägt auch das starke Fallen des Blutdruckes bei, welches dadurch zustande kommt, daß sich die geräumigen Gefäße des Unterleibes erweitern und einen großen Teil der gesamten Blutmasse des Körpers aufnehmen. Ist die Säure flüchtig (Salzsäure) oder ist beim Schlucken etwas in den Larynx eingedrungen, so tritt Dyspnoë auf, und es kann

ein akutes Glottisödem die Todesursache werden. Werden die unmittelbaren Folgen der Ätzung überstanden, so bleibt doch oft die Prognose immer noch zweifelhaft, da die Ernährung mit großen Schwierigkeiten verbunden und die Alkaleszenz des Blutes durch Resorption der Säuren herabgesetzt ist; ferner kann nach mehreren Tagen die Abstoßung der Ätzschorfe Veranlassung zu tödlichen Hämorrhagien geben, und später ist das Leben wieder durch Strikturen gefährdet. Als Nachkrankheiten können Nephritis und langwierige Gastritis mit Atrophie der Drüsen der Magenschleimhaut zurückbleiben.

Das oben Gesagte gilt von den Säuren im allgemeinen; über die **Eigentümlichkeiten der einzelnen Säuren** ist folgendes hinzuzufügen:

Die **Schwefelsäure** verdankt ihre intensiven Ätzwirkungen sowohl ihren stark sauren Eigenschaften wie ihrer großen Affinität zu Wasser. Ob die Destruktion des lebenden feuchten Gewebes bis zur vollständigen Spaltung der organischen Verbindungen und Ausscheidung von Kohlenstoff (Verkohlung) geht, wie es bei Holz und anderen toten Körpern der Fall ist, ist zweifelhaft. Der Ätzschorf ist jedenfalls anfangs weiß wie nach anderen Säuren. Trotz ihrer abschreckenden Eigenschaften und der außerordentlich großen Leiden, die die Vergiftung mit sich bringt, ist die Schwefelsäure doch nicht selten zu Selbstmordversuchen benutzt worden. Meist wirken schon wenige Gramm letal. Im Urin wird die Schwefelsäure teils als Alkalisulfate, teils als gepaarte Ätherschwefelsäuren ausgeschieden.

Während verdünnte **Salpetersäure** Eiweiß fällt und bekanntlich als sehr feines Reagens auf Eiweißgehalt des Urins benutzt wird, löst die konzentrierte Säure Eiweiß auf und bildet damit ein Nitrierungsprodukt, *Xanthogensäure*, das dem Ätzschorf eine gelbe Farbe verleiht und die Diagnose der Vergiftung leicht macht. Einatmung der Dämpfe führt zu Entzündung der Bronchialschleimhaut, Pneumonie und Lungenödem. Vor andern Mineralsäuren unterscheidet sich die Salpetersäure dadurch, daß sie innerlich selbst in starker Verdünnung bald schädlich auf die Magenverdauung wirkt und dyspeptische Symptome hervorruft.

Salzsäure hinterläßt, obwohl sie rein chemisch betrachtet die stärkste Säure ist, erst nach wiederholter Applikation Substanzverluste, dringt aber infolge ihrer Flüchtigkeit in die Haut ein und erzeugt unter brennenden Schmerzen Erythem oder Blasen. Einatmung der Dämpfe hat dieselben Folgen wie Einatmung von Salpetersäure. Eine Mischung von Salzsäure und Salpetersäure, das sogenannte *Königswasser*, entwickelt freies Chlor, das die ätzenden Wirkungen verstärkt.

Unter den organischen Säuren kann die konzentrierte **Essigsäure** wegen der Leichtigkeit, womit sie verhorntes Gewebe und Epithel auflöst, sich als Ätzmittel für die intakte Haut mit den Mineralsäuren messen. Im Blut verbrennen die Acetate zu Karbonaten. Auch **Ameisensäure** greift die Haut stark an.

Milchsäure wirkt namentlich auf wenig widerstandsfähiges pathologisches Gewebe ätzend, viel weniger auf die gesunde Umgebung; die Ätzung ist von langanhaltenden Schmerzen begleitet. Im Magen, wo Milchsäure normalerweise vorkommt, scheint sie eine ähnliche Bedeutung für die Pepsinverdauung zu haben wie die Salzsäure. In kleinen Mengen eingeführt, verbrennt die Milchsäure im Organismus vollständig und wird im Urin als Alkalikarbonat ausgeschieden, größere Mengen werden unverändert ausgeschieden.

Die im Pflanzenreich sehr verbreiteten „Fruchtsäuren", **Weinsäure, Zitronensäure** und **Apfelsäure,** sind für die epidermisbekleidete Haut fast ganz indifferent und wirken nur in größeren Mengen auf die Schleimhäute schädlich. Zitronensäure und Apfelsäure verbrennen im Organismus beinahe vollständig. Weinsäure dagegen wird teilweise unverändert im Urin ausgeschieden.

Therapeutische Anwendung. *Innere Anwendung.* Als normaler Bestandteil des Magensaftes ist Salzsäure bei *Säuremangel im Magen* indiziert und nützt oft in ausgezeichneter Weise. Dabei muß es unentschieden bleiben, ob sie in jeder Hinsicht die physiologische Salzsäure, die nicht in freiem Zustand, sondern in lockerer chemischer Bindung mit Pepsin ausgeschieden zu werden scheint, zu ersetzen vermag. Abgesehen von ihrer Mitwirkung bei der Eiweißverdauung hat die Salzsäure eine hohe Bedeutung als Desinfektionsmittel des Magens; sie kann deshalb auch bei *Hyperacidilät* am Platze sein, wenn diese durch Fettsäuren („Gärungssäuren"), deren Bildung eben oft ein Symptom von Salzsäuremangel ist, verursacht wird. Kontraindiziert ist Salzsäure, wenn die Salzsäuremenge des Magensaftes normal oder sogar erhöht ist. Man hat auch verschiedene andere Säuren bei Hypo- und Anacidität versucht und schreibt ihnen die gleiche Wirkung zu; darin liegt jedoch keine Veranlassung, eine andere Säure zu wählen als die, womit der Magen von Natur ausgerüstet ist.

Oft werden *Durchfälle bei kleinen Kindern* durch Salzsäure sehr günstig beeinflußt. Da an eine direkte antiseptische Wirkung im Darm nicht wohl gedacht werden kann, weil die Säure zu rasch resorbiert wird, muß der günstige Einfluß in ihrer Magenwirkung gesucht werden. In Übereinstimmung damit ist Salzsäure namentlich in Fällen indiziert, wo vorausgehende gastrische Symptome darauf hinweisen,

daß der Mageninhalt in gärendem oder ungenügend vorbereitetem Zustand im Darm ankommt und so die Ursache der Diarrhöe wird. Dasselbe gilt von der Milchsäure als Antidiarrhoikum.

Als natürliches Gegengift bei *Laugenvergiftung* benutzt man die am wenigsten ätzenden Säuren, wie die Zitronensäure oder den überall zugänglichen Haushaltungsessig.

Auf rein empirischer Basis beruht die Anwendung der Säuren bei fieberhaften Krankheiten. Die „innere antiseptische" Wirkung, die man den Säuren zugeschrieben hat, ist mehr als zweifelhaft, und die Temperatur wird nur unbedeutend herabgesetzt. Sie können somit nur als bescheidenes Adjuvans neben anderer antipyretischer Behandlung gelten, dagegen sind sie zweckmäßig als durststillende, labende Getränke und als Digestiva bei der jedes hohe Fieber begleitenden Dyspepsie. Am meisten werden bei Fieber verwendet Schwefelsäure, Phosphorsäure und Salzsäure oder Wein- und Zitronensäure, die als Fruchtlimonaden oder als Potio Riveri gegeben werden.

Wenn eine Säure direkt auf eine blutende Fläche gebracht wird, so steht die Blutung, weil das Eiweiß koaguliert und mechanisch die offenen Gefäße verschließt. Man hat gefunden, daß die Koagulation des Blutes auch bei innerlichem Gebracch von Säuren befördert wird und oft Schwefelsäure und Essigsäure als Hämostatika versucht, z. B. bei Lungen- und Uterusblutungen, bei starken Blutungen indes nur mit zweifelhaftem Nutzen. Die besten Bedingungen für eine blutstillende Wirkung sind wahrscheinlich in den *Nieren* vorhanden, deren Sekret durch Mineralsäuren sauer gemacht wird. Letzteres ist auch der Grund für die Benutzung von Säure bei *alkalischer Urinzersetzung*; Auflösung der in alkalischem Urin gebildeten Phosphatsteine erreicht man damit nicht.

Nach den bekannten Embdenschen Untersuchungen über eine Hexosediphosphorsäure (Lactacidogen vgl. S. 138) als „Kontraktionssubstanz" der Muskeln hat man der Phosphorsäure und den Phosphaten viel Aufmerksamkeit geschenkt. Man hat gefunden, daß sie bei Erschöpfungen sowohl die Leistungsfähigkeit der willkürlichen Muskeln wie die des Herzens steigern. Bei akuten Kollapszuständen werden die Phosphate intravenös angewandt.

Äußere Anwendung. Konzentrierte und rauchende Salpetersäure, sowie Eisessig dienen zur Ätzung von *infizierten Wunden*, *Teleangiektasien*, *Pigmentflecken* und kleinen *epithelialen Neubildungen*, z. B. Warzen und Hühneraugen. Häufig wird jetzt die Trichloressigsäure empfohlen, die sehr stark ätzt und dabei den Vorteil hat, daß die Wirkung sich leichter begrenzen läßt und die Schmerzen kurze Zeit dauern. Milchsäure gehört zu den vielen bei *Lupus* versuchten Mitteln

und wird ferner zur Pinselung von *tuberkulösen Ulzerationen im Larynx* benutzt.

Essigsäurewaschungen beschränken die *Schweißsekretion* und wirken infolge der Verdunstung der flüchtigen Säure kühlend und erfrischend bei Fieber. Ameisensäure, die in den Brennhaaren der Urtica-Arten und in den Giftwerkzeugen verschiedener Insekten, u. a. bei der roten Waldameise, Formica rufa, vorkommt, ist ein altes Volksmittel gegen *Rheumatismus* und *Neuralgien* in Form der sogenannten Ameisenbäder, die aus Ameisenhaufen + Bewohnern bereitet werden. Die Linderung ist dem warmen Wasser und den hautreizenden Eigenschaften der Ameisensäure und des Terpentinöls (aus den Tannennadeln) zuzuschreiben.

Säurezusatz (Essig) zu Klistieren verstärkt die *abführende Wirkung.*

Behandlung von Säurevergiftungen. Das natürliche Gegengift sind Alkalien. Am schnellsten herbeizuschaffen sind Seifenwasser, Soda, Kreide oder Kalk, den man von der Mauer abkratzt; das beste Mittel ist gebrannte Magnesia (mehrere Eßlöffel mit Wasser angerührt), die vor den Karbonaten den Vorzug hat, daß sie mit den Säuren keine Kohlensäure entwickelt, die den Magen aufbläht und bei tiefer Ätzung die Gefahr des Berstens mit sich bringt; ferner gibt man schleimige Getränke und Eiweiß. Magensonde und Brechmittel sind kontraindiziert. Ösophagusstrikturen werden in der gewöhnlichen Weise mit der Sonde behandelt; Magenstrikturen können operative Eingriffe notwendig machen.

Präparate und Dosen.

Acidum sulfuricum, konzentrierte Schwefelsäure; wasserklare, schwere, ölige Flüssigkeit, die gegen 98% H_2SO_4 und 2% Wasser enthält. Ist sehr hygroskopisch und mischt sich mit Wasser mit explosionsartiger Heftigkeit und, unter starker Wärmeentwicklung. *Rohe Schwefelsäure, Acidum sulfuricum crudum* kann zur Desinfektion von Typhus- und Choleradejektionen verwendet werden.

Acidum sulfuricum dilutum, verdünnte Schwefelsäure, etwa 16% H_2SO_4; 5—10—20 Tropfen pro dosi.

Acidum nitricum, Salpetersäure, farblose Flüssigkeit, die etwa 25% HNO_3 enthält. *Äußerl.* als Ätzmittel. *Innerl.* 10—15 Tropfen.

Acidum nitricum fumans, Acidum nitrico-nitrosum, rauchende Salpetersäure, gelbe oder rotbraune Flüssigkeit, die an der Luft rotbraune, stechende Dämpfe (Stickstoffdioxyd) abgibt. *Äußerl.* als Ätzmittel.

Acidum hydrochloricum, Salzsäure, wasserklare, farblose Flüssigkeit, 25% HCl enthaltend.

Acidum hydrochloricum dilutum, verdünnte Salzsäure, enthält 12,5% HCl. *Innerl.* 10—20 Tropfen in ein Weinglas voll Wasser nach den Mahlzeiten. Bei Fieberkrankheiten als angenehm durstlöschendes Mittel, zweckmäßig in 2proz.

Mixtur, z. B. Acid. hydrochloric, dilut. 4,0, Sirup. Rubi 36,0, Aqu. 160,0 1 Eßlöffel aller 2 Stunden.

Acidolum, Acidol, Betainchlorhydrat, $(CH_3)_3(CH_2COOH)N \cdot HCl$, weißes Pulver, das in Wasser durch hydrolytische Dissoziation Salzsäure abgibt. In Dosen von 0,5—1,0 bei Verdauungskrankheiten vorgeschlagen. 1 g entspricht etwa 16 Tropfen verdünnter Salzsäure.

Acidum phosphoricum, wasserklare Flüssigkeit, 25% H_2PO_4 enthaltend. *Innerl.* 15—20 Tropfen auf einmal stark verdünnt oder in Mixtur wie verdünnte Salzsäure.

Natrium phosphoricum, Dinatriumphosphat, $Na_2HPO_4 + 12H_2O$ (vgl. S. 361) reagiert alkalisch.

Natrium biphosphoricum, saures Natriumphosphat ($NaH_2PO_4 + 7H_2O$) reagiert sauer. *Intravenös* werden bei Herzkrankheiten entweder 200 ccm einer 20proz. Lösung des ersten Salzes injiziert, oder man gebraucht eine Mischung von 3,8 g des ersteren und 27 g des letztgenannten in 1 l Wasser gelöst; von dieser Lösung, die neutral reagiert, werden 100 ccm injiziert (Staub). *Innerlich* 1,0 des sauren Salzes 3mal täglich.

Acidum aceticum, Essigsäure, in der Kälte kristallisierende Flüssigkeit, etwa 96% $C_2H_4O_2$ enthaltend. *Äußerl.* zur Ätzung.

Acidum aceticum dilutum, verdünnte Essigsäure, enthält etwa 30% der reinen Säure.

Acetum aromaticum, aromatischer Essig, eine Mischung aus verdünnter Essigsäure, Spiritus und ätherischen Ölen. *Äußerl.* zu kühlenden Waschungen bei Fieber.

Acetum, Essig; die gewöhnliche Haushaltware enthält etwa 6% Essigsäure. 1 Kinderlöffel bis 1 Eßlöffel in $^3/_4$ l Wasser als *Klysma*. *Innerl.* als Gegengift gegen Laugenvergiftungen.

Acidum trichloraceticum, Trichloressigsäure, CCl_3COOH, weiße zerfließende Kristalle von schwach saurem Geruch, löslich in Wasser. *Äußerl.* in Substanz als Ätzmittel für Kondylome, Papillome und Hühneraugen; in 1proz. Lösung zur Pinselung bei Rhinitis, Ozaena, Tonsillenhypertrophie, Angina. Zu zirkumskripter Schleimhautätzung kann auch die reine Säure vorsichtig verwendet werden.

Acidum formicicum, Ameisensäure, etwa 25% der reinen Säure HCOOH enthaltend. *Spiritus formicarum*, Ameisenspiritus. *Äußerl.* zu hautreizenden Einreibungen; Volksmittel.

Acidum lacticum, Milchsäure, Gärungsmilchsäure, farblose oder gelbliche, dickflüssige, stark sauer riechende Flüssigkeit, die 72% $C_3H_6O_3$ enthält. *Innerl.* bei Säuglingsdiarrhöen 2proz. Lösung mit Zuckersirup als Geschmackskorrigens, 1 Teelöffel aller 2 Stunden, bei Erwachsenen 5proz. Lösung, eßlöffelweise. Zur Pinselung bei Larynxtuberkulose beginnt man mit 20proz. Lösung und steigt bis zur unvermischten Säure. Die starken Schmerzen werden durch Kokain gelindert.

Acidum tartaricum, Weinsäure, $C_4H_6O_6$. Weiße oder farblose, große Kristalle, leicht in Wasser löslich. Bestandteil des *Pulvis aërophorus*.

Acidum citricum, Zitronensäure, $C_6H_8O_7 + H_2O$. Farblose, durchsichtige Kristalle, die sich in ungefähr ihrem halben Gewicht Wasser lösen. Bestandteil von

Potio Riveri, aus Zitronensäure und Natriumkarbonat bereitet. *Innerl.* eßlöffelweise.

11. Kohlensäure.

Die Kohlensäure nimmt wegen ihrer Gasform und ihrer Eigenschaft, auch in Gegenwart von Alkalien zu wirken, eine Sonderstellung ein. Sie gehört zu den schwächsten Säuren, und damit steht im Einklang, daß sie dem Organismus gegenüber sehr abgeschwächte Säurewirkungen besitzt.

Wirkungen. Auf intakter Haut erzeugt reine Kohlensäure erst ein leichtes Prickeln, Rötung und Wärmegefühl, dann Abstumpfung der Empfindung, Handschuhgefühl oder deutliche Anästhesie. Im Mund bemerkt man in den ersten Augenblicken ein fast schmerzhaftes Stechen, das bald in ausgesprochene Herabsetzung der Sensibilität übergeht. Richtet man einen kräftigen Kohlensäurestrom gegen die Rachenschleimhaut, so wird sie in kurzer Zeit vollkommen anästhetisch. Die entsprechenden Wirkungen, erst Erregung der sensiblen Nerven (Gefühl von Wärme), dann Lokalanästhesie (Unterdrückung von Übelkeit und Schmerzen) machen sich im Magen geltend. Die Salzsäureabsonderung wird etwas vermehrt, eine Wirkung, die andern Säuren fehlt (Pawlow). Nach Genuß größerer Mengen wird häufig ein Teil durch Aufstoßen entfernt; der Rest der gasförmigen Säure dringt durch die Magenwandung rasch ins Blut und beschleunigt auch die Resorption anderer Stoffe. Moussierende Weine wirken daher rascher berauschend als nicht moussierende mit dem gleichen Alkoholgehalt, und kohlensäurereiche Wässer befördern, weil sie schneller resorbiert werden, die Diurese mehr als gewöhnliches Wasser. Vergiftung kann selbst der übertriebenste Genuß solcher Wässer nicht hervorrufen, da die ins Blut aufgenommene Kohlensäure gleich durch die Lungen wieder ausgeschieden wird.

Anders liegen die Verhältnisse, wenn Kohlensäure unter so starkem Druck eingeatmet wird, daß die Kohlensäuremenge des Körpers steigt; dann treten eine Reihe von Vergiftungssymptomen, die je nach der Konzentration wechseln, auf. Tiere, die man in eine mit Kohlensäure gefüllte Glasglocke bringt, schnappen ein paarmal nach Luft, fallen um und sind in weniger als 1 Minute tot; auch bei Menschen, die sich in eine Atmosphäre von beinahe reiner Kohlensäure begaben, hat man einen ebenso plötzlichen Tod gesehen. Bei einer Menge von 20% CO_2 in der Einatmungsluft wird die Atmung infolge einer Erregung des Atemzentrums rascher, und der Blutdruck steigt auf Grund einer ebenfalls durch zentralen Reiz bedingten Verengerung der Gefäße. Bei noch höherem Kohlensäuregehalt sind die Reizsymptome von ganz kurzer Dauer, der Zustand bietet bald das Bild einer sehr tiefen Chloroformnarkose, die Atembewegungen werden immer oberflächlicher, allmählich kaum sichtbar und hören schließlich ganz auf, während das Herz noch weiterschlägt.

Beim Menschen sind ernstere Vergiftungen sehr selten und fast immer mit asphyktischen Symptomen kompliziert, da unter Verhältnissen, wo sich viel Kohlensäure entwickelt, in der Regel auch viel Sauerstoff verbraucht wird.

Therapeutische Anwendung. Kohlensäurehaltige Getränke wendet man als Erfrischungsmittel bei *Fieberkrankheiten* an. Bei *Übelkeit* und *Kardialgie* sind wohl abgekühlte moussierende Wässer in kleinen Dosen wohltuend wegen ihrer lokalanästhesierenden Wirkung.

In vielen *Mineralwässern* ist die Kohlensäure ein wichtiger Bestandteil, da ihr pikanter Geschmack den Genuß der ohne diese Gasart oft fade schmeckenden Salzlösung erleichtert; außerdem erhöht, wie erwähnt, CO_2 die diuretische Wirkung des Wassers, indem sie die Resorption befördert. Kohlensäurereiche Wässer sind *kontraindiziert* bei Diarrhöe und bei Krankheiten, wo Aufblähung und Bewegung des Darmkanals schädlich ist, z. B. bei Meteorismus, Peritonitis, Appendicitis, ferner bei Neigung zu Kongestionen und bei Herzkrankheiten, weil Ausdehnung des Magens die Herztätigkeit erschwert.

Kohlensäurebäder werden viel bei *Herzkrankheiten* benutzt, seitdem Nauheims Badeärzte in den Jahren 1870—80 die Erfahrung gemacht haben, daß Rheumatiker mit Herzfehlern oft größeren Nutzen aus der Behandlung mit den kohlensäurereichen Wässern dieses Kurorts ziehen. Die Wirkungen sind von besonderer, noch nicht aufgeklärter Art. Der ganze Körper bedeckt sich mit Gasbläschen, die Gefäßerweiterung hervorrufen. Nach dem Bade ist die ganze Hautoberfläche lebhaft rot und die Pulsfrequenz, auch bei Individuen mit normalem Herzen, meist herabgesetzt. Bei Herzinsuffizienz bestehen die Wirkungen darin, daß die Puls- und Atemfrequenz abnimmt, die Pulswelle wird größer, und vorher dilatierte Herzen können unmittelbar nach dem Bade eine deutliche Verkleinerung zeigen. Wo diese günstigen Wirkungen erreicht werden, nehmen auch Atemnot und Herzklopfen ab, die Diurese wächst, Ödeme schwinden usw. Die Wirkung läßt sich also mit dem Einfluß der Digitalisbehandlung vergleichen, und die Indikationen fallen in allem Wesentlichen mit denen für Digitalis zusammen, mit dem Unterschied, daß sich die ernsteren Fälle, die größte Schonung und Bettruhe erfordern, nicht für die Badebehandlung eignen.

Präparate.

Zu innerem Gebrauch benutzt man die gewöhnlichen natürlichen oder artifiziellen Gewässer, *Selterwasser*, *Sodawasser* oder *Apollinaris* (S. 371). *Kohlensäurebäder*: Die kurgemäße Behandlung von Herzkrankheiten mit Bädern wird im größten Maßstabe in *Nauheim* in Oberhessen (s. auch unter: Kochsalzwässer) ausgeübt; der „Große Sprudel“ zu Nauheim enthält 1340 ccm freie CO_2 im Liter. Ähnliche Resultate erreicht man mit den jetzt vielerorts gebrauchten „künstlichen Nauheimer Bädern“. Lokal braucht man Kohlensäure als Ätzmittel in Form von „*Kohlensäureschnee*“ bei *Lupus erythematosus*, *Pigmentflecken* u. dgl. Die Behandlung soll glatte Narben oder eine blasse atrophische Haut hinterlassen. Die Anwendung geschieht in der Weise, daß man die aus

einer Bombe ausströmende Kohlensäure in einem Beutel auffängt, worin sie sich zu Schnee verdichtet, den man in passende Stücke schneidet und gegen die Haut preßt. Die Prozedur kann mehrmals wiederholt werden, darf aber jedesmal nur 1 Minute dauern.

12. Oxalsäure.

Oxalsäure kommt teils frei, teils an Kalium und Calcium gebunden in vielen Pflanzen, besonders in Rheum-, Rumex- und Oxalisarten vor, zum Teil in bedeutenden Mengen, die indessen für den Menschen, der nur geringe Quantitäten dieser Pflanzen verzehrt, harmlos sind; bei weidenden Tieren hat man akute Vergiftungen beobachtet. Im menschlichen Organismus scheint unter normalen Verhältnissen keine Oxalsäure gebildet zu werden; die 2 Zentigramm, die täglich im Urin ausgeschieden werden, rühren vermutlich von der vegetabilischen Nahrung her.

Die Oxalsäure und ihre Salze erfahren keine medizinische Anwendung, haben aber *toxikologische Bedeutung* (Selbstmorde und Vergiftungen infolge Verwechslung der Säure oder ihres sauren Kaliumsalzes, das unter dem Namen Säuresalz zu technischen Zwecken verwendet wird, mit Weinsäure oder Glaubersalz). Außer einer ätzenden Wirkung auf die Schleimhäute besitzt die Oxalsäure auch starke resorptive Wirkungen vor allem auf das *Herz* und das *Zentralnervensystem*. Nach größeren Dosen, namentlich der freien Säure, treten die resorptiven Wirkungen vor der Magenätzung, die sich in derselben heftigen Weise wie bei den starken Mineralsäuren äußert, zurück. Der Tod kann sehr rasch eintreten und schon nach Dosen von 4—5 g. Die resorptiven Wirkungen bestehen in Trismus, Tetanus und Konvulsionen, Cyanose und allgemeiner Schwäche, unter immer zunehmenden Lähmungssymptomen wird der Puls sehr schwach, und der Tod tritt oft in tiefem Koma ein. In leichteren Fällen sind alle diese Symptome nur angedeutet, aber auch hier kann der Tod nach mehreren Tagen unter den Erscheinungen der Anurie und der Urämie eintreten, die dadurch zustande kommen, daß sämtliche Harnkanälchen durch Calciumoxalat verstopft werden, so daß die Passage versperrt wird. In einigen Fällen tritt Glykosurie auf. Die Diagnose stützt sich hierauf und auf die reichliche Ausscheidung des genannten Salzes, das, wie sich bei der Sektion zeigt, die Nierenkanäle (nicht die Glomeruli) in solcher Menge erfüllt, daß man es bereits makroskopisch in Form weißer von der Basis der Pyramiden nach ihrer Spitze verlaufender Streifen wahrnimmt. Zur *Erklärung der Wirkung* hat man die Theorie aufgestellt, daß die Oxalsäure das Protoplasma schädige, indem sie seine unentbehrlichen gelösten Calciumsalze ausfällt. In Übereinstimmung damit kann selbst die sehr weitgehende Vergiftung bei Fröschen durch intravenöse Injektion von Calciumchlorid aufgehoben werden (Januschke).

Behandlung. Nach Magenausspülung (die durch die Krämpfe unmöglich gemacht werden kann) gibt man Kreide, Kalkmilch oder am besten Zuckerkalk. Die gewöhnlichen Alkalien, z. B. Natriumbikarbonat, befördern die Resorption der Oxalsäure und dürfen nicht angewandt werden. Nach den obenstehenden Erörterungen hat man bei gefahrdrohenden Symptomen allen Grund, intravenöse Injektion von Calciumchlorid zu versuchen. Im weiteren Verlaufe der Vergiftung dürfte es nützlich sein, Wasser und Diuretika zu geben, um das Calciumoxalat aus den Nierenkanälen auszuwaschen.

13. Borsäure und Borax.

Borsäure hat schwächere antiseptische Wirkungen als die Mehrzahl der übrigen Mineralsäuren in entsprechender Konzentration. Die meisten Bakterien werden in den gewöhnlich benutzten 1—4 proz. Lösungen nicht getötet, sondern stellen nur ihr Wachstum ein, solange sie mit der Lösung in Berührung sind.

Auf Wundflächen wirkt Borsäure nur wenig reizend, weil sie eine schwache Säure ist, die selbst in konzentrierter Lösung nicht stark sauer reagiert und Eiweiß nicht fällt. Innerlich genommen verursachen Borsäurelösungen meist nur etwas Magen- und Darmreizung; dasselbe gilt vom Borax, der in dem Ruf steht, abortiv zu wirken und daher zuweilen in größeren Dosen genommen wird. Eine Wirkung auf den Uterus ist jedoch nicht bekannt und läßt sich auch im Tierversuch nicht nachweisen. Ernstere Vergiftungen, davon mehrere mit tödlichem Ausgang, hat man nach Ausspülung seröser Höhlen, Blasen-, Mastdarm- und Magenspülungen, mit größeren Mengen Borsäurelösung, die nur unvollständig entfernt worden waren, beobachtet.

Als Hauptsymptome der Vergiftung werden angegeben Durchfall, Erbrechen, Nierenreizung (Schmerzen, Albuminurie, Hämaturie), psychische Exaltion, zuweilen tagelanger Sopor, endlich Prostration und Kollaps. In den meisten Fällen sieht man außerdem eigentümliche Hautaffektionen, die in Form pustulöser und papulöser Ausschläge, als Urticaria oder Psoriasis (Psoriasis borica) auftreten und lange Zeit dauern können. Das Tierexperiment zeigt, daß aufsteigende zentrale Lähmung die Todesursache ist.

Weit mehr als zu medizinischen Zwecken wird die Borsäure in neuerer Zeit als *Konservierungsmittel* gebraucht. Da sie sich weder durch Geschmack noch durch Geruch verrät und dazu eine billige Substanz ist, ist dieser Gebrauch sehr populär geworden und hat sich in den letzten Dezennien, namentlich in größeren Städten, derartig ausgedehnt; daß Borsäure oder Borax in fast allen Nahrungsmitteln anzutreffen ist: Fleisch, Wurst, Fisch, Milch, Butter, Konserven usw. Borsäure findet sich auch als natürlicher Bestandteil in vielen Früchten, z. B. Äpfeln, Birnen, Pflaumen, Kirschen, in den Weintrauben und folglich auch im Wein. Hier kommt sie indessen nur in so geringen Mengen vor (1—2 mg auf 100 g in Äpfeln und Birnen, 1,5—40 mg in 1 l Wein), daß sie keine Bedeutung hat. Anders verhält es sich mit den konservierten Nahrungsmitteln, denn um einen Schutz auszuüben, müssen Borsäure oder Borax in reichlichen Mengen, 0,5—3 %, verwendet werden. Sind viele der gewöhnlichen Nahrungsmittel mit Borsäure versetzt, so kann die Menge, die einem zugeführt

wird, eine recht bedeutende werden und leicht bis auf 1—2—3 g täglich oder ausnahmsweise auch noch höher steigen. Die Frage, ob diese Dosen schädlich oder unschädlich sind, hat daher großes Interesse. Die Hauptresultate umfassender von Forster, Rubner und Rost angestellter Versuche sind folgende:

Schon Tagesgaben von 0,5—1,0 g Borsäure verringern die Ausnützung der Nahrung im Darm; als Ausdruck dafür wächst das Gewicht des Fäzes und ihre Stickstoffmenge nimmt zu. Weiter ergaben mit Personen, die in Respirationskammern eingeschlossen waren, angestellte Versuche eine erhöhte Kohlensäureausscheidung, die auf eine stärkere Verbrennung von kohlenstoffreichem Material, speziell Fett, deuteten; auch die Diurese stieg etwas. Infolge dieser Ernährungsstörungen kann das Körpergewicht sinken. So fand Rost bei drei gesunden Versuchspersonen, die in 5—12 Tagen täglich 3 g Borsäure zu sich nahmen, einen Gewichtsverlust von 600—1650 g. Von Bedeutung ist ferner, daß Borsäure leicht resorbiert, aber so langsam ausgeschieden wird, daß eine Ansammlung im Körper stattfinden kann. Nach einer Einzelgabe von $^1/_2$—1 g läßt sich die Säure 4—6 Tage im Urin nachweisen, und bei Nierenkrankheiten beansprucht die Ausscheidung mehrere Wochen. Dies alles rechtfertigt das in vielen Ländern bestehende *Verbot, Borsäure* (*und Borax*) *zur Konservierung von Nahrungsmitteln zu verwenden.*

Borax wirkt wie Borsäure schwach antiseptisch, reagiert aber alkalisch und hat daher wie die Seife hautreinigende Eigenschaften. Auch innerlich genommen verhält sich Borax wie ein schwaches Alkali. Er wird leicht resorbiert und teilweise im Speichel, hauptsächlich aber im Urin ausgeschieden, wo er saure Abscheidungen (Harnsäure, saure Urate, Oxalate) bis zu einem gewissen Grade verhindert. Was über die Borsäure als Konservierungsmittel gesagt ist, gilt auch für den Borax.

Therapeutische Anwendung. Borsäure ist in wässeriger Lösung oder als Salbe ein vielbenutztes Wundmittel, und Borwatte stellt ein zweckmäßiges Verbandmaterial dar. Da die antiseptische Wirkung nur gering ist, eignet sich Borsäure am besten für *frische und einigermaßen reine Wunden,* weniger für infizierte und stark sezernierende Ulzerationen, die kräftigere Mittel erfordern. Wegen ihrer wenig reizenden Eigenschaften wird sie ferner zu *Augenwässern, Mundwässern, zur Spülung des Magens bei Gärungen* (Dilatation), *der Blase bei Cystitis, der Vagina bei Fluor albus* und zur Einblasung bei *Ohren- und Nasenkrankheiten* angewandt; Gonokokken gegenüber ist sie nach Welander unwirksam.

Früher galt die Borsäure als menstruationsbefördernd und beruhigend (Sal sedativum Hombergi) und wurde gegen *Epilepsie* ver-

sucht. Jüngst ist von französischen Autoren Tartarus boraxatus (3 g tägl. für Erwachsene, 1—2 g für Kinder) als ein gutes Antiepileptikum empfohlen worden, das monatelang ohne Schaden genommen werden kann. Borsäure ist auch zu *Entfettungskuren* vorgeschlagen, aber noch nicht genügend ausprobiert worden.

Borax erfährt analoge Anwendung, namentlich als antiparasitäres Mittel bei *Dermatomykosen* (*Herpes tonsurans, Favus*), bei *Stomatitis aphthosa* und ist das Hauptmittel gegen *Soor*. Als inneres Antacidum und „harnsäurelösendes" Mittel ist es von den Alkalikarbonaten abgelöst worden.

Präparate.

Acidum boricum, Borsäure, H_3BO_3; weiße glänzende Schüppchen, die sich fettig anfühlen, löslich in 25 Teilen kalten Wassers, sehr leicht in heißem Wasser und in Glyzerin löslich. *Äußerl.* zu Umschlägen auf Wunden und zur Ausspülung der Vagina in 2proz., zur Ausspülung von Magen (größere Mengen dürfen nicht zurückbleiben) und Blase sowie als Augenwasser in 1proz. Lösung. Zu Entfettungskuren kann man *innerl.* 3,0 pro die versuchen.

Unguentum acidi borici, Borsalbe, 10%.

Glycerinum boricum, Boroglycerinum. Zerfließliche, hellgelbe, in Wasser lösliche Masse, bereitet durch Erhitzen von etwa 1 Teil Borsäure mit 2 Teilen Glycerin. *Äußerl.* auf Geschwüre, da Borsäure in dieser Form leichter löslich in Wasser als reine Borsäure ist.

Borax, *Natrium boracicum,* tetraborsaures Natrium, Borax, $Na_2B_4O_7 + 10 HO_2$. Farblose, durchsichtige oder an der Oberfläche verwitterte Kristalle, in 17 Teilen kalten Wassers löslich, sehr leicht löslich in Glycerin und in heißem Wasser. *Innerl.* 0,25—1,0 2—3mal tägl. *Äußerl.* 10proz. Lösung in Glycerin zur Pinselung bei Soor und andern Mundkrankheiten.

Tartarus boraxatus s. S. 361.

14. Chlorsaure Salze.

Das chlorsaure Kalium, $KClO_3$, gibt bei Erhitzung Sauerstoff ab und oxydiert leicht verbrennbare Substanzen, wie Kohle, Schwefel Stärke, Zucker, so energisch, daß solche Gemische schon bei mäßiger Reibung in einem Mörser explodieren können. In die Therapie wurde es eingeführt unter der Voraussetzung, daß es auch innerhalb des Organismus als kräftiges Oxydationsmittel auftreten und infolgedessen antiseptisch wirken würde. Diese Voraussetzung hat sich als nicht stichhaltig erwiesen, denn in Lösung und bei gewöhnlicher Temperatur oxydiert es organische Stoffe beinahe gar nicht, passiert den Körper, ohne verändert zu werden (90—95% finden sich im Urin wieder), und hindert selbst in starker Konzentration (1:30) das Wachstum von Bakterien nicht.

Wirkungen. Chlorsaures Kali hat einen schwach bitteren, kühlenden, an Salpeter erinnernden Geschmack. Größere Gaben rufen Er-

brechen und Durchfälle und bei ihrer Ausscheidung durch die Nieren Steigerung der Diurese hervor. Mit andern Worten, sie entfalten die allgemeinen Salzwirkungen. Resorption bedeutenderer Mengen kann tödliche Vergiftung verursachen, an der in erster Linie die Einwirkung der Chlorsäure auf die **roten Blutkörperchen** schuld ist. Mischt man im Reagenzglas Blut mit einer Lösung von chlorsaurem Kali, so macht — allerdings erst nach längerem Stehen — die rote Farbe einer dunkeln, schokoladebraunen Platz, und die spektroskopische Untersuchung zeigt die für Methämoglobin und Hämatin charakteristischen Streifen. Dieselbe Reaktion erfolgt im lebenden Organismus beim Menschen, beim Hund und bei der Katze, während Kaninchen und Meerschweinchen resistenter sind. Ein mehr oder minder großer Teil des Hämoglobins geht in Methämoglobin und Hämatin über, die sich im Serum auflösen und durch die Nieren ausgeschieden werden. Die veränderten Blutkörperchen zerfallen zu Detritus oder quellen, nachdem sie vollständig entfärbt sind, zu gelatinösen Klumpen auf; diese verkleben miteinander zu größeren Massen, welche die kleinsten Gefäße nicht passieren können und daher an den verschiedensten Orten Thromben, Infarkte und Blutaustritte verursachen.

Vergiftungen sind oft beobachtet worden (Verschlucken von Gurgelwasser, Verwechslung mit anderen Salzen) und nehmen je nach der Größe der Dosen einen verschiedenen Verlauf. Ist ein großer Teil der Blutkörperchen in der beschriebenen Weise verändert, so erfolgt der Tod unter dem Auftreten von Cyanose an „innerer Erstickung", weil das Methämoglobin keinen Sauerstoff an die Gewebe abgibt. Bei Katzen tritt der Tod bei 70% Methämoglobin ein (Bornstein und Franz Müller). Bei den ganz *akuten*, binnen einigen Stunden letal verlaufenden Fällen kommen auch gastrische Symptome und vielleicht eine Kaliumwirkung auf das Herz zu den erwähnten Veränderungen hinzu. Die *subakute* Vergiftung ist das Resultat mehrerer, einzeln nicht letaler Dosen. In diesen Fällen ist die Methämoglobinbildung weniger stark, und es kommt nicht zu dem Erstickungstod, aber im Laufe einiger Tage entwickeln sich Thrombosen und Embolien in den verschiedensten Organen. Es treten Nasenbluten, Durchfälle, Erbrechen von schwarzgrünen Massen, Schwellung von Leber und Milz, in denen die abnormen Blutprodukte aufgehäuft werden, Herzschwäche und oft leichte Atemnot auf. Die Haut zeigt ein graugeflecktes oder ikterisches Aussehen; der spärliche Urin nimmt eine rotbraune oder fast schwarze Färbung an (Methämoglobin und Hämatin) und enthält Eiweiß und Reste von roten Blutkörperchen entweder als amorphe Brocken oder in Form brauner Zylinder. Die Verstopfung der Nierenkanälchen und die Schwellung des Epithels hin-

dern schließlich vollkommen die Passage des Urins, und der Tod erfolgt unter urämischen Erscheinungen. Bei Erwachsenen rufen 10 g Vergiftungssymptome hervor und 15—20 g wirken letal.

Jugendliches Alter, sowie alle Momente, die die Alkaleszenz des Blutes herabsetzen, wie Fieber und Dyspnoë, oder die Ausscheidung hemmen (Nierenkrankheiten), prädisponieren zur Vergiftung. *Kaliumbromat* ist nach Santesson bei Fröschen und Kaninchen viel giftiger als Kaliumchlorat.

Therapeutische Anwendung. Kalium chloricum wird sehr häufig als Gurgelwasser bei *Angina* verordnet und scheint oft eine fast spezifische Wirkung zu haben. Welcher Art der lokale Einfluß bei dieser Krankheit ist, ist unsicher, da die antiseptische Wirkung sehr gering ist. Als Mundwasser wird es bei *Stomatitis,* speziell bei der merkuriellen Mundaffektion angewandt. Ob es hier anders und besser als gewöhnliche Reinigung von Mundschleimhaut und Zähnen wirkt, ist zweifelhaft, denn die Quecksilberstomatitis wird auch bei gewöhnlicher Mundtoilette vermieden und geheilt.

Innerlich gibt man chlorsaures Kalium bei *Pyelitis* und *Cystitis* ohne wahrnehmbaren Nutzen. Die innere Anwendung bei *Diphtheritis* ist verwerflich und birgt um so größere Vergiftungsgefahr in sich, als Nephritis (und infolgedessen langsame Ausscheidung) eine häufige Komplikation ist.

Behandlung der Vergiftung. Zunächst spült man den Magen aus und entleert den Darm durch große Klysmata. Später sucht man die Verstopfung der Harnkanälchen durch Zuführung großer Flüssigkeitsmengen und durch Diuretika zu verhindern. Auch Aderlaß und nachfolgende Salzwasserinfusion hat man empfohlen. — Die wichtigste Prophylaxe besteht darin, daß man Kalium chloricum nie Kindern als Gurgelwasser verordnet (weil sie das Medikament schlucken).

Präparate.

Kalium chloricum, Kaliumchlorat, $KClO_3$; weiße, glänzende Blättchen, in 16 Teilen kalten Wassers löslich. *Äußerl.* zum Gurgeln bei Angina 3proz., als Umschläge auf Brandwunden 1proz. Lösung. *Innerl.* bei Cystitis und Pyelitis 0,5—1,0 mehrmals täglich, bis 6,0 pro die; darf nicht als Pulver (z. B. Zahnpulver) zusammen mit organischen Substanzen verordnet werden (Explosion).

15. Salpetersaure Salze.

Kalisalpeter ist ein Salz, dessen Schicksale sehr wechselnd gewesen sind. Noch vor wenigen Jahrzehnten stand es als ein die Temperatur herabsetzendes und die krankhaft verstärkte Herzaktion dämpfendes Mittel in hohem Ansehen und wurde in weitester Ausdehnung als Antiphlogistikum bei akuten, mit hoher Temperatur verbundenen Fieberkrankheiten verordnet.

Jetzt schreibt man dem Salpeter in der Hauptsache nur noch die Wirkungen eines leicht löslichen und resorbierbaren neutralen Alkalisalzes zu; d. h. er besitzt die allgemeinen Salzwirkungen, zu denen seine etwas mehr lokal reizende Eigenschaft und, wenn die Dosen sehr groß sind, die herzschwächende Wirkung der Kaliumsalze hinzukommen. In den Dosen, die früher in der Therapie Verwendung fanden, $^1/_2$—1 g, erweist er sich als indifferent. Er wird leicht resorbiert und verstärkt, wahrscheinlich infolge einer schwachen Nierenreizung die Diurese in etwas höherem Grade als die meisten andern Alkalisalze.

Akute Vergiftung kommt zuweilen durch Verwechslung mit Salzen von ähnlichem Aussehen, z. B. Bittersalz oder Glaubersalz, vor. Die Symptome nach größeren Salpetermengen (10—20—30 g) bestehen in heftigen Schmerzen im Epigastrium und Unterleib, profusem, zuweilen blutigem Erbrechen und Durchfall, kleinem und weichem Puls, Synkopeanfällen, Krämpfen und schließlich Herzstillstand, der wahrscheinlich zum Teil eine Folge der Magendarmaffektion, zum Teil der Kaliumwirkung aufs Herz ist. Der Verlauf hängt sehr davon ab, ob das Salz in Substanz oder in Lösung genommen worden ist; im ersteren Fall treten die lokalen Wirkungen viel mehr hervor.

Im Darm wird Salpeter vollständig resorbiert, aber nur ein Teil erscheint im Urin als Nitrate wieder. Der Rest verschwindet, d. h. unterliegt im Organismus irgendwelcher Veränderung, deren Natur unbekannt ist. Man hat vermutet (Binz), daß die Salpetersäure, die ein kräftiges Oxydationsmittel ist, vielleicht zu salpetriger Säure oder zu Ammoniak reduziert werde.

Natriumnitrat besitzt nicht die Herzwirkung der Kaliumverbindung, ist weniger giftig und wirkt weniger diuretisch wie der gewöhnliche Salpeter.

Therapeutische Anwendung. Als Fiebermittel wird Salpeter kaum noch gegeben. In Form von Salpeterpapier — das Papier wird angezündet und der Rauch eingeatmet — wendet man ihn gegen *Asthma* an. Bei der Verbrennung bilden sich Ammoniumkarbonat, empyreumatische Verbindungen und Pyridin; das letztgenannte ist vermutlich der Bestandteil, der bisweilen den Bronchialkrampf löst.

Präparate.

Kalium nitricum, Kaliumnitrat, salpetersaures Kalium, KNO_3. Klare, prismatische Kristalle oder weißes Pulver, in Wasser löslich mit kühlendem Geschmack. *Innerl.* 0,5—1,0 mehrmals tägl.

Charta nitrata, Salpeterpapier, Filtrierpapier, das mit Salpeterlösung behandelt ist. Auch Asthmazigaretten enthalten oft Salpeter.

Natrium nitricum, Natriumnitrat, Kristalle von ähnlichen Eigenschaften wie Kalisalpeter. *Innerl.* 0,5—2,0 pro dosi.

16. Schweflige Säure und schwefligsaure Salze.

Schweflige Säure, SO_2, ist ein Gas von erstickendem und stechendem Geruch, der von den alten „Schwefelhölzchen" her wohlbekannt ist. Sie entsteht, wenn Schwefel an der Luft verbrennt. Schweflige Säure ist in chemischer Hinsicht ein starkes Reduktionsmittel, wirkt stark reizend auf alle Schleimhäute, wird bereits in einer Verdünnung von 1:100000 unangenehm empfunden und erzeugt, wenn sie in der Luft im Verhältnis von 1:30000 vorhanden ist, Stechen in der Nase und Hustenreiz. Größere Konzentration bewirkt bei Tieren starke Entzündung der ganzen Respirationsschleimhaut und baldigen Tod. Lösungen

von 1:1000 bewirken bei Tieren leichtere Veränderungen der Magenschleimhaut, Lösung von 3:1000 deutliche Ätzung (Jacoby und Walbaum). Auf Mikroorganismen wirkt SO_2 giftig und wurde eine Zeitlang in Form von Schwefelräucherungen viel zur Desinfektion von Krankenzimmern benutzt (16 g Schwefel auf jeden Kubikmeter). Die Methode ist jetzt so ziemlich verlassen, nachdem Koch ihre Unzuverlässigkeit festgestellt hat.

Die **schwefligsauren Salze** wurden vor einigen Dezennien als „innere Desinfektionsmittel" bei Typhus, Puerperalfieber, Pyämie, Malaria usw. empfohlen, aber bald wieder aufgegeben, da es sich herausstellte, daß sie nichts nützten und häufig die Magenschleimhaut reizten (Entwicklung von SO_2 im Magen).

Jetzt hat sich das Interesse von neuem diesen Salzen zugewandt. Das schwefligsaure Natrium (Natriumsulfit) bildet nämlich den Hauptbestandteil von zahlreichen Präparaten, die oft zugleich Borsäure enthalten und unter verschiedenen Namen, wie Konservesalz, Präservesalz, meat-preserve, Sozolith, in neuerer Zeit in großer Ausdehnung als Zusatz zu den verschiedensten Nahrungs- und Genußmitteln verwendet werden, entweder um die Ware zu konservieren oder um ihr Aussehen zu verbessern. Über die Zulässigkeit dieses Verfahrens hat viel Streit geherrscht. Das Resultat eingehender Untersuchungen der letzten Jahre ist, daß Natriumsulfit bei Tieren in den Dosen, um die es sich in praxi handelt, keine resorptive Giftwirkung hat, da es im Blut sehr rasch zu Sulfat oxydiert wird; nur 1% fanden Franz und Sonntag im Urin wieder. Auch beim Menschen rufen selbst sehr große Dosen (4—5 g) nur Magenreizung, aber keine resorptive Vergiftung hervor (Rost). Werden täglich Nahrungsmittel genossen, denen Natriumsulfit zugesetzt ist, so wird die durch die Salzsäure des Magens frei gemachte schweflige Säure eine auf die Dauer schädliche Schleimhautreizung hervorrufen können.

Die meisten neueren Gesundheitsgesetzgebungen lassen einen bestimmten niedrigen Gehalt an schwefliger Säure in Nahrungs- und Genußmitteln zu, machen aber für Fleisch und Fleischwaren eine Ausnahme; dieses sehr berechtigte Verbot ist darin begründet, daß altes, halbverdorbenes Fleisch durch Behandlung mit sulfithaltigen Konservierungssalzen seines unangenehmen Geruchs beraubt wird und ein frisches rotes Aussehen gewinnt, wodurch gesundheitsschädliche Eigenschaften verborgen werden.

Präparate.

Natrium sulfurosum, schwefligsaures Natrium, Natriumsulfit, $Na_2SO_3 + 7H_2O$. Wasserklare, verwitternde, leicht in Wasser lösliche Kristalle.

Natrium thiosulfuricum, Natriumthiosulfat, unterschwefligsaures Natrium, $Na_2S_2O_3 + 5H_2O$. Farblose, leicht lösliche Kristalle. *Äußerl.* in 5—10proz. Lösung gegen Hautjucken, als Salbe oder Paste von gleicher Stärke bei Psoriasis Lupus und parasitären Hautkrankheiten. Über die Anwendung bei Salvarsanvergiftung siehe das Kapitel über Arsen. Auch bei parenteraler Quecksilbervergiftung empfohlen; vermutlich bildet sich unlösliches Sulfid.

17. Formaldehyd.

Im Anschluß an die schweflige Säure soll der *Formaldehyd*, der Aldehyd der Ameisensäure, ein farbloses, Augen und Nase stark reizendes Gas, das in Wasser gelöst (Formalin) als Desinfektionsmittel dient, hier besprochen werden.

Wie alle Aldehyde ist der Formaldehyd ein sehr reaktionsfähiger Körper, der sich mit den verschiedensten organischen Substanzen verbindet oder sie verändert; er bringt Blut und Eiweiß zur Koagulation und „gerbt“ die Haut, so daß sie trocken und brüchig wie altes Leder wird (ein Kaninchenohr, daß man öfters mit Formalin pinselt, wird vollständig mumifiziert und läst sich schließlich abbrechen). Eine so aggressive Verbindung greift natürlich auch die Substanzen, aus denen die Bakterienleiber bestehen, an und ist daher ein sehr wirksames Desinfektionsmittel. Für höhere Tiere ist Formaldehyd verhältnismäßig wenig giftig. Die letale Dosis beträgt für ein Kaninchen etwa 0,25 g. In den wenigen bisher beschriebenen tödlich verlaufenden Vergiftungen beim Menschen waren große Mengen der offizinellen 35 proz. Lösung getrunken worden. Es traten die gewöhnlichen Symptome der Magen-Darmätzung auf, starke Schmerzen, blutiges Erbrechen und Diarrhöe, Delirien, rascher Verlust des Bewußtseins, schwacher unregelmäßiger Puls, oberflächliche Atmung, Anurie und Tod im Koma.

Über das Schicksal des Formaldehyds im Organismus weiß man, daß er jedenfalls teilweise oxydiert wird und sich als Ameisensäure im Urin wiederfindet; daß der Urin nach innerlichem Gebrauch von Formaldehydpräparaten nur langsam in Fäulnis übergeht, läßt vermuten, daß ein Teil auch unverändert ausgeschieden wird.

Anwendung. In sehr großer Verdünnung ist Formaldehyd bei *eitrigen Augenaffektionen* und *Hornhautwunden* empfohlen worden, in größerer Konzentration zu Ausspülungen bei *Vaginalkatarrh* und *Endometritis*, sowie zu Injektionen bei *lokaler Tuberkulose* und *Senkungsabszessen.* Durch Waschung mit starken Lösungen wird die Haut leicht gegerbt, und Fußschweiß und andere *Schweißsekretion* wird zum Abnehmen gebracht. Für Phthisiker ist er jedoch nicht geeignet, weil der stechende Geruch zum Husten reizt. Die zu stark reizenden Eigenschaften verhindern auch den Gebrauch des Formaldehyds als allgemeines Wundantiseptikum, dagegen ist er ein ausgezeichnetes *Desinfektionsmittel für leblose Gegenstände.* Sein Vorzug liegt außer in der energischen Wirkung darin, daß er sich als Gas überallhin ausbreitet, Kleider usw. durchdringt, daß er in vielen Fällen, wo das sonst vortreffliche Chlor (weil es die Farben zerstört) nicht anwendbar ist, gebraucht werden kann, und daß er sich ferner zur Desinfektion von Dingen, denen trockene oder feuchte Wärme schadet, wie Büchern und Pelzwerk, eignet. Für sehr dicke und voluminöse Sachen, z. B. Bettzeug, ist er weniger zuverlässig. Zimmer werden desinfiziert, indem Formaldehyd vermittelst Sprayapparates fein verteilt wird, worauf man den Raum mindestens 12 Stunden geschlossen stehen läßt; Bakterienkulturen, die darin aufgestellt waren, sind nach dieser

Zeit abgetötet. Bücher, Kleider, Bürsten usw. läßt man 24 Stunden in einem dichten Behälter zusammen mit formalindurchtränkten Handtüchern liegen. Wie andere Aldehyde ist auch der Formaldehyd sehr zur Polymerisation geneigt und bildet Paraformaldehyd, einen festen weißen Körper, der bei Erwärmung wieder Formaldehyd abgibt und in besonderen Apparaten zur Zimmerdesinfektion benutzt wird. Eine neue, sehr praktische Form der Anwendung bieten Mischungen von Formaldehyd oder Paraformaldehyd mit Metallsuperoxyden oder Kaliumpermanganat. Setzt man diesen Mischungen Wasser zu, so tritt durch die Einwirkung des Wassers auf die Superoxyde sogleich eine starke Wärmeentwicklung ein, und es entweichen dichte Wasser- und Formaldehyddämpfe.

Für wissenschaftliche Sammlungen, zoologische und anatomische Laboratorien u. dgl., ist Formaldehyd ein unentbehrliches Konservierungsmittel geworden. Seine härtenden Eigenschaften bewahren die Form der Präparate, und diese entfärben sich weniger als bei der Aufbewahrung in Spiritus. Bakterienkulturen kann man mit Formaldehyd fixieren und in unverändertem Zustand für Demonstrationen aufbewahren.

Als Konservierungsmittel für Eßwaren ist Formaldehyd zu verwerfen, da er das Eiweiß verändert.

Formaldehydvergiftung wird mit Magenspülung und sehr verdünnter Ammoniaklösung oder leicht löslichen Ammoniumsalzen, die das nicht ätzende und wenig giftige Hexamethylentetramin bilden, behandelt.

Viele Präparate sind darauf berechnet, bei ihrer Anwendung Formaldehyd zu produzieren. Das wichtigste ist:

Hexamethylentetramin oder *Urotropin.* Der nach Gebrauch dieser Substanz gelassene Urin hält sich länger steril als gewöhnlicher Urin und hat außerdem die Eigenschaft, auflösend auf Uratsteine zu wirken. Beides beruht, wie man annimmt, darauf, daß im Urin Formaldehyd frei wird, der der Fäulnis entgegenwirkt und mit Harnsäure Diformaldehydharnsäure bildet, welche in 300—400 Teilen Wasser löslich ist, während harnsaures Natrium sich erst in 1130 Teilen und freie Harnsäure in 38000 Teilen Wasser löst. Auf Grund dieser Eigenschaften ist das Hexamethylentetramin bei *Cystitis* und *Bakteriurie* sowie als Mittel gegen *Gicht* und *Lithiasis* empfohlen worden. Die erste Indikation scheint es oft gut zu erfüllen, die zweite weniger gut. Mit Esbachs Reagens (Pikrinsäure) gibt der Urotropinurin einen Niederschlag, der dem Eiweißniederschlag gleicht und zu diagnostischen Irrtümern Anlaß gibt.

Hexamethylentetramin kann nach innerlicher Darreichung an den verschiedensten Orten nachgewiesen werden, z. B. im Blutserum, in

der Zerebrospinalflüssigkeit, der Hydroceleflüssigkeit, dem Bronchialsekret, dem Pleuraexsudat, dem Kammerwasser usw. Es ist daher bei einer Menge von Krankheiten versucht, und u. a. bei *Meningitis*, *Encephalitis lethargica* und *Poliomyelitis* empfohlen worden. Dazu ist jedoch zu bemerken, daß Hexamethylentetramin selber gegen Bakterien indifferent ist und nur dadurch, daß es Formaldehyd liefert, antiseptisch wirkt. Beträchtliche Formaldehydabspaltung findet indessen nur statt, wo saure Reaktion herrscht, also im Magensaft und im Urin. Bei der Wasserstoffionenkonzentration des Blutes (pH = 7,35) entstehen bei 37° im Reagenzglas nur Spuren, und es ist bisher nicht gelungen nach Einnahme von Hexamethylentetramin Formaldehyd im Blut oder in der Cerebrospinalflüssigkeit nachzuweisen. Es ist möglich, daß die jetzt gebräuchlichen intravenösen Injektionen großer Dosen als ein unspezifischer Reiz wirken können (s. das Schlußkapitel dieses Buches).

Der Gebrauch von Alkalien gleichzeitig mit Hexamethylentetramin ist selbstverständlich irrationell. Ist der Urin alkalisch, so kann man ihn durch 5—15 g saures Natriumphosphat (NaH_2PO_4) sauer machen.

Präparate.

Formaldehydum solutum, *Formalin, Formol,* farblose, stechend riechende Flüssigkeit, enthält 35 Gewichtsprozent = 40 Vol.-% Formaldehyd, HCHO. *Äußerl.* ins Auge 2 Tropfen auf 100 ccm Wasser, für Schleimhäute $^1/_2$—1proz., zu äußerlichen Waschungen 10proz. Lösung, zur Injektion bei lokaler Tuberkulose 1—5:100 Glyzerin. Zur Desinfektion von Zimmern rechnet man 8 ccm Formalin pro Kubikmeter. Der stechende, säuerliche Geruch läßt sich nach der Desinfektion leicht mit Hilfe von Ammoniak entfernen.

Autanum, Autan, Mischung von Paraformaldehyd und Metallsuperoxyden, weißes, schwach nach Formaldehyd riechendes Pulver; zur Desinfektion von Zimmern nach Gebrauchsanweisung zu verwenden.

Hexamethylentetraminum, *Urotropin,* $C_6H_{12}N_4$, Kondensationsprodukt aus Ammoniak und Formaldehyd; weiße, leicht in Wasser lösliche Kristalle. *Innerl.* 0,5—1,0 pro dosi, bis 6,0 pro die. Säuglinge vertragen angeblich Tagesdosen von 0,75—1,0 längere Zeit. Es ist jedoch ratsam, zunächst kleinere Dosen zu versuchen. *Intravenös* bei Meningitis, Encephalitis und Poliomyelitis 1 bis 10 ccm einer 40proz. Lösung.

Es hat einige Jahre ein wahrer Wettstreit in der Darstellung von neuen Präparaten, die aus Formaldehyd oder Hexamethylentetramin in Verbindung mit allen möglichen anderen Substanzen bestehen. Folgende mögen erwähnt werden (wenn nicht ausdrücklich etwas anderes gesagt wird, sind sie alle weiße Kristalle oder Pulver, löslich in Wasser): *Citarinum,* anhydromethylenzitronensaures Natrium. *Innerl.* bei akuten Podagraanfällen 2,0 pro dosi, im ganzen 8,0—20,0 in den ersten Tagen des Anfalls, die folgenden Tage kleinere Dosen. *Helmitolum,* Verbindung von Anhydromethylenzitronensäure und Hexamethylentetramin. *Innerl.* 1,0—3,0 pro die aufgelöst oder in Tabletten zu 0,5. *Hetralinum,* Resorcinhexamethylentetramin. *Innerl.* 0,5 3—4mal tägl. *Boro-*

vertinum, Hexamethylentetramintriborat. *Innerl.* 0,5 pro dosi, bis 4,0 pro die als Harndesinfiziens. *Hexalum*, sulfosaures Hexamethylentetramin. *Innerl.* bei Cystitis usw. 0,5—1,0 3—5mal tägl. Auch bei Typhus gebraucht. *Tannoformium*, Kondensationsprodukt aus Tannin und Formaldehyd; hellrotes, unlösliches Pulver. *Innerl.* bei Diarrhöe 0,5—1,0 dreimal tägl., bei Kindern 0,1 per Jahr. *Äußerl.* als Streupulver oder in 10proz. Salbe. *Tannopinum*, ein ähnliches Präparat, wird mit denselben Indikationen und in denselben Dosen gegeben. *Lysoform*, formaldehydhaltige spirituöse Lösung von Kaliseife, 2 bis 3proz. Lösung zur Desinfektion. *Empyroform*, Kondensationsprodukt aus Teer und Formaldehyd, trockenes, braunes Pulver, rein oder mit Stärke und Zinkoxyd gemischt als Streupulver bei nässenden Ekzemen, als 1—10—50proz. Salbe bei verschiedenen Hautkrankheiten. *Pittylen*, ebenfalls aus Teer und Formaldehyd dargestellt. Braungelbes Pulver, das wie das vorige angewandt werden kann.

18. Unterphosphorigsaure Salze.

Die Hypophosphite wurden im Jahre 1858 von Churchill in die Medizin eingeführt auf Grund der Anschauung, daß die Tuberkulose durch Phosphormangel im Körper bedingt sei. Obgleich eine besondere Wirkung nicht nachgewiesen ist, weder bei Tieren noch bei gesunden oder kranken Menschen, so haben sich doch unbestimmte Vorstellungen vom Nutzen der Hypophosphite hartnäckig erhalten und sie genießen auch jetzt noch ein gewisses Vertrauen als „stärkend“ bei tuberkulösen und skrophulösen sowie anämischen und kachektischen Zuständen. Subkutan oder per os eingeführt, werden die Hypophosphite unverändert ausgeschieden und finden sich beinahe quantitativ im Urin wieder; nur ein geringer Teil wird oxydiert, vermutlich zu Phosphaten.

Präparate.

Calcium hypophosphorosum, Calciumhypophosphit, $Ca(H_2PO_2)_2$. Weißes Pulver oder Kristalle von laugenartigem Geschmack, in 8 Teilen Wasser löslich. *Innerl.* 0,1—0,5. *Subkutan* 0,1 in 10proz. wässeriger Lösung. In der gleichen Weise hat man das entsprechende Natriumsalz, *Natrium hypophosphorosum* benutzt.

Ferrum hypophosphorosum, Ferrihypophosphit, $Fe(H_2PO_2)_3$. Grauweißes, unlösliches Pulver. *Innerl.* besonders bei Kindern 0,05—0,3 pro dosi als „Tonikum“. *Sirupus Ferri hypophosphorosi. Innerl.* tee- bis eßlöffelweise; beliebtes Kindermittel.

Sirupus Hypophosphitum compositus, Hypophosphitsirup, ist eine populäre Mischung, deren Wirkung nicht den Hypophosphiten, sondern dem darin enthaltenen Eisen und Strychnin (von letzterem in 1 Teelöffel etwa 1/3 mg) zuzuschreiben ist. *Innerl.* 1 Teelöffel dreimal täglich in Wasser 1/2 Stunde vor den Mahlzeiten. *Fellows Sirup* ist ein ausländisches Präparat von ähnlicher Zusammensetzung.

19. Halogene.

Die Halogene sind Elemente mit sehr starken Affinitäten. Sie verbinden sich mit fast allen andern Grundstoffen und zerstören organische Verbindungen; wo Wasser zugegen ist, bemächtigen sie

sich des Wasserstoffs, während der Sauerstoff frei wird und in statu nascendi stark oxydierend wirkt. Wegen dieser aggressiven Eigenschaften sind die freien Halogene energische Antiseptika und wirken überhaupt vernichtend auf alles lebende Gewebe.

Chlor.

Die geringste Verunreinigung der Luft mit *freiem Chlor* bewirkt Reizung des Auges und der Nasenschleimhaut. Enthält die Luft größere Mengen, so kommt es zu Erstickungsgefühl, Dyspnoe und bald darauf zu Bronchitis oder Pneumonie mit blutiger Expektoration. In einer Atmosphäre, die 1% Chlor enthält, gehen die Säugetiere rasch unter Entzündungssymptomen von seiten der Luftwege und Somnolenz zugrunde. Binz hat an Versuchen mit Fröschen gezeigt, daß Einatmung von Chlor, und ebenso von Brom- und Joddämpfen, lähmend auf das Großhirn wirkt. In dem Kapitel über die Narkotika der Fettreihe ist ausführlicher besprochen, daß das Eintreten der Halogene in die Verbindungen die narkotische Wirkung verstärkt.

Chlorkalk, der bei Einwirkung der Kohlensäure der Luft oder bei Zusatz von Mineralsäuren freies Chlor abgibt, wird als Desinfektionsmittel verwendet. Praktisch wird die Anwendung dadurch stark beschränkt, daß Chlor Stoffe und Tapeten zerstört, Farben ausbleicht usw., daher ist Chlorkalk nur brauchbar, wo solche Rücksichten kein Hindernis bilden, z. B. zur Desinfektion von Abfallstoffen, Abtritten u. dgl.; er muß immer in reichlichem Überschuß angewendet werden, da Chlor von allen anwesenden organischen Stoffen gebunden wird.

Die innere Anwendung von *Chlorwasser* als Darmantiseptikum bei Cholera und Typhus ist jetzt aufgegeben, da das in Wasser gelöste Chlor, ehe es die tieferen Abschnitte des Darmkanales erreicht, gebunden wird und außerdem ebenso schädlich auf die Schleimhäute wie auf die Bakterien wirkt.

Bei *Chlorvergiftung* werden die Reizsymptome in den Luftwegen durch Einatmung von Wasserdampf und verdünntem Ammoniak gelindert. Gegen die starke Sekretion in den Bronchien werden Atropininjektionen empfohlen. Bei Vergiftungen per os gibt man verdünnte Alkalien oder Magnesia.

Brom

verhält sich in chemischer und toxikologischer Hinsicht ganz wie Chlor; Einatmung der Dämpfe verursacht dieselbe heftige Reizung der Lungen (wird in der eben erwähnten Weise oder mit Einatmung von verdünnter Karbolsäure, die mit Brom unlösliches Tribromphenol bildet, behandelt). Seine narkotischen Wirkungen kommen in den Alkaliverbindungen zum Vorschein (Bromkalium.)

Jod.

Jod hat dieselbe starke Affinität zum Gewebe wie die beiden obengenannten Halogene, aber sein therapeutischer Wert ist weit größer, weil es im Gegensatz zu Chlor und Brom ein fester Körper ist, dessen Wirkungen mehr von Dauer sind und leicht begrenzt werden können.

Wirkungen. Pinselt man die *Haut* mit einer stärkeren Jodlösung, z. B. der offizinellen Tinktur, so färbt sie sich tiefbraun, unter leichtem Brennen und Stechen entwickelt sich rasch eine erisypelatöse Rötung, und nach wiederholten Pinselungen schält sich die Oberhaut in großen Stücken ab. Schon wenige Stunden nach einer energischen Jodpinselung findet sich seröse Ausschwitzung und Massenauswanderung von weißen Blutkörperchen nicht nur in der Haut selber, sondern auch in dem subkutanen und intramuskulären Gewebe sowie im Periost der benachbarten Knochen, also in bedeutender Tiefe. Nach einigen Tagen beginnt eine regressive Metamorphose, die Leukozyten und das Gewebe, worin sie sich befinden, fallen der Degeneration anheim, schmelzen ein und werden fortgeführt (Schede, Binz). Auf diese Weise können krankhafte Produkte, die im Bereiche dieser Veränderungen liegen, zur Resorption gebracht werden.

Auf *Schleimhäuten* ist die Wirkung heftiger. Jod hat einen höchst unangenehmen, ätzenden Geschmack, greift die Zähne an, erzeugt in kleinen Gaben Schmerzen, in größeren Gastroenteritis. In *seröse Hohlräume* oder *Cysten* injiziert bewirken Jodlösungen zunächst Vermehrung des Inhalts, dann adhäsive Entzündung, die nach Resorption der Flüssigkeit oft zur Verwachsung der Wände und Obliteration des Hohlraums führt.

Jod wird sehr leicht durch die Haut, wie auch von allen Schleimhäuten und Wundflächen aus *resorbiert*, geht (in Form einer Eiweißverbindung?) ins Blut über und wird hauptsächlich als Jodnatrium im Urin (1 Stunde nach Jodpinselung nachzuweisen), im Magen, in den Bronchien (Jodgeruch der Exspirationsluft) und durch alle sonstigen Absonderungen ausgeschieden. Ein Teil des resorbierten Jodes wird in der Glandula thyreoidea als Thyroxin aufgespeichert.

Bei akuten *Vergiftungen* infolge des Genusses von Jodtinktur treten die Symptome der Schleimhautätzung am meisten hervor (nach 10 und 20 g hat man Heilung beobachtet, nach 30 g Tod im Lauf von $1^1/_2$ Tagen). Die meisten letalen Vergiftungen kamen durch Injektion zu großer Mengen in seröse Hohlräume oder Cysten, speziell Ovarialcysten, zustande. In einem bekannten, von Rose beschriebenen Fall (150 g Jodtinktur) traten in den ersten Tagen starke Arterienkrämpfe mit kleinem und hartem Radialpuls, spärliche Diurese,

Benommenheit und Delirien auf, später kam es zu Hyperämie der Haut, der Nieren und des Uterus, zu hartnäckigem Erbrechen jodhaltiger Massen, Fieber, papulösem Exanthem und am 10. Tage zu plötzlichem Kollaps.

Gegen *Mikroorganismen* verhält sich Jod als ein kräftiges Antiseptikum, aber die Angaben, in welcher Verdünnung es ihre Entwicklung hemmt oder sie tötet, lauten verschieden.

Therapeutische Anwendung. In der Chirurgie wird Jod jetzt viel zur *Desinfektion der Haut und kleinerer Wunden* benutzt. Eine einmalige Pinselung genügt, um nicht nur die Oberfläche, sondern auch die tieferen Epithelschichten zu sterilisieren. Vorausgehende Seifenwaschung ist überflüssig oder, wenn die Seife nicht wieder entfernt wird, schädlich (Bildung von unwirksamem Jodalkali).

Als resorptionsbefördernde Behandlung sind Pinselungen der Haut mit Jodtinktur sehr beliebt bei Exsudaten, Entzündungen und Entzündungsresten aller Art, so z. B. bei *Drüsenschwellungen, Entzündungen im subkutanen Gewebe, Lymphangitis, Phlebitis, Periostitis, Tendovaginitis, Synovitis, Entzündungen und Ansammlungen in serösen Häuten* usw. Jodpinselungen sind bei solchen Leiden sehr oft wirksam, wenn die Entzündungen und Exsudate eine oberflächliche Lage haben; nicht anzuwenden sind sie bei ernsteren Erkrankungen, die ohne Zeitverlust chirurgischer Behandlung zu überweisen sind, und auch nicht in Fällen, die sich besser für Massage eignen, da diese für längere Zeit unmöglich gemacht wird, wenn die Haut durch Jodgebrauch angegriffen ist. Bei der inneren Behandlung der *Struma* mit Jodkalium sind äußerliche Jodpinselungen ein nützliches Adjuvans. Auch bei verschiedenen *Schleimhautaffektionen*, z. B. *Ozaena, chronischer Pharyngitis, Zahnfleischentzündungen* bei Quecksilbervergiftung und Skorbut, bei *Alveolarperiostitis*, bei *chronischen Katarrhen in der Vagina und im Uterus*, wird häufig die lokale Behandlung mit Jodtinktur, Lugolscher Lösung oder Jodglyzerin angewandt. Gute Wirkung sieht man ferner bei *parasitären Hautkrankheiten*, z. B. Pityriasis versicolor.

Injektionen von Jodtinktur oder einer Lösung von Jod in Jodkalium gibt man bei *Flüssigkeitsansammlungen in serösen Hohlräumen*, z. B. bei *Hydrocelen* oder *Cysten*, um Resorption und später Verwachsung zu erzielen. Die Injektionen sind etwas schmerzhaft, und das erste Resultat ist eine Vermehrung der Flüssigkeitsansammlung. Vor den gleichfalls zu diesem Zweck verwendeten Lösungen reizender Metallsalze hat Jod den Vorzug, daß es stark antiseptisch wirkt und bald verschwindet, ohne wie die Metallsalze einen langsam resorbierbaren Ätzschorf zu hinterlassen. Bei *Ovarialcysten* sind Jodinjektionen

verwerflich, da sie häufig Peritonitis hervorgerufen haben, und außerdem meist wenig nützen, da die Cysten in der Regel mehrkammerig sind.

Innerlich wird Jod sehr selten gegen *hartnäckiges Erbrechen*, z. B. während der Schwangerschaft, verordnet. Über die prophylaktische Anwendung gegen Struma s. das Kapitel über Jodide.

Behandlung der Jodvergiftung. Bei Vergiftung mit Jodtinktur gibt man Eiweiß, das Jod bindet, oder zu demselben Zwecke reichliche Mengen verdünnter Alkalien. Auch Stärke ist empfohlen worden, ist aber weniger zuverlässig: sie bindet bekanntlich Jod, aber so locker, daß es sehr leicht wieder an Eiweiß (Magenschleimhaut) abgegeben wird. Ist die Vergiftung eine Folge von Injektionen in Cysten, Hydrocelen oder dgl., so ist nicht viel zu machen; man kann einen Versuch mit großen Dosen Natriumbikarbonat machen. Die heftigen Schmerzen erfordern Morphin.

Fluor.

Das vierte Halogen, *Fluor*, ist ein grünlichgelbes, die Atmungsorgane außerordentlich stark reizendes Gas. Es läßt sich nur sehr schwer in freiem Zustande gewinnen, da es von allen bisher gekannten Elementen die größte chemische Affinität besitzt. Fluor ist in physiologischer Hinsicht wichtig, denn es findet sich in geringer Menge in der Knochensubstanz und in den Zähnen, hat aber keine medizinische Bedeutung. Seine Verbindungen haben eine ganz andere Wirkung als die der übrigen Halogene. *Fluornatrium* ist im Gegensatz zu Chlor-, Brom- und Jodnatrium giftig. Es erzeugt bei Säugetieren Salivation, gesteigerte Reflexerregbarkeit und Peristaltik, Muskelschwirren, Herzflimmern und zentrale Lähmung und wirkt in $^1/_2$proz. Lösung stark antiseptisch. Es wird im Urin ausgeschieden und bewahrt ihn lange vor Fäulnis. *Fluorwasserstoffsäure* oder Flußsäure, HF, ein farbloses, an der Luft rauchendes Gas, wirkt stark ätzend und erzeugt bei Arbeitern in Glasfabriken, wo die Säure bekanntlich zum Einätzen von Inschriften u. dgl. benutzt wird, langsam heilende Ulzerationen.

Präparate und Dosen.

Calcaria chlorata, *Calcium hypochlorosum*, Chlorkalk, weißes, in Wasser teilweise lösliches, nach Chlor riechendes Pulver, das durch Einwirkung von Chlor auf Ätzkalk hergestellt wird und aus einem Gemisch von unterchlorigsaurem Calcium, Chlorcalcium und unverändertem Kalk besteht. *Äußerl.* als Streupulver oder in 1—5proz. Lösung auf gangränöse und übelriechende Wunden und zur Injektion in Fisteln und Wundhöhlen. Zur Desinfektion mit Zusatz von roher Salzsäure (0,25 kg Chlorkalk und 0,35 kg Salzsäure per Kubikmeter).

Solutio Natrii hypochlorosi, Natrium hypochlorosum solutum, Labarraques Bleichwasser. Klare, nach Chlor riechende Flüssigkeit, die Chlornatrium und Natriumhypochlorit (NaClO) enthält. *Äußerl.* als Mund- und Gurgelwasser sowie bei Fluor albus in 5proz., zum Verbinden übelriechender Wunden in 10proz. Lösung. Das bekannte *Eau de Javelle, Javellesche Lauge*, enthält die entsprechende Kaliumverbindung. Die jetzt in der Wundbehandlung viel ver-

wendete Dakinsche Natriumhypochloritlösung ist zusammengesetzt aus Calcaria chlorata 200,0, Aqu. destillat. 10 l, Natr. carbonic. 400,0 Acid. boric. q. s. ad react. neutral (es gibt mehrere Vorschriften).

Chloraminum, p-Toluolsulphonchloramidnatrium. Weißes, geruchloses Pulver, leichtlöslich in Wasser mit schwach alkalischer Reaktion. Enthält etwa 12,5% aktives Chlor. *Äußerl.* in 1—4proz. Lösung. Gebräuchliche Konzentration auf Wundflächen 1—2proz. (viel im Krieg gebraucht), als Mundwasser $^1/_2$proz., für die Blase bis zu $^1/_4$proz. Lösung. Darf nicht intravenös gebraucht werden (ruft bei Tieren Lungenödem hervor, Loewe).

Jodum, Jod, J. Grauschwarze, metallglänzende, in Wasser fast unlösliche Blättchen, die beim Erhitzen violette Dämpfe entwickeln; bei gewöhnlicher Temperatur flüchtig mit chlorähnlichem Geruch. Dos. max. **0,02.** *Äußerl.* zur Pinselung des Rachens usw. als Jodglyzerin: Jodi 0,2, Kal. jodat. 2,0, Glyzerini 20,0 oder stärkere Lösungen.

Tinctura Jodi, Jodtinktur. 10proz. Lösung von Jod in Spiritus. *Innerl.* 2—5 Tropfen in Milch oder Schleimsuppe. Dieselben Dosen zur Injektion bei Hydrocelen usw., man verdünnt die Jodtinktur dadurch, daß man vor der Injektion den Inhalt nicht vollständig entleert. Dos. max. **0,2.** *Äußerl.* zur Pinselung. *Jodvasogen* (s. S. 275).

Solutio Lugoli, 1 Jod, 2 Jodkalium, 97 Wasser; zur Injektion in pathologische Hohlräume. 2,0 entspricht der Maximaldosis für Jod.

Preglsche Jodlösung, Presojod. Isotonische Lösung von nicht genauer bekannter Zusammensetzung. *Äußerlich* unverdünnt. Zur Injektion in der Blase werden 30—50 ccm mit gleichen Teilen 2proz. Borsäurelösung gemischt. Bei Empyemen spült man zunächst aus und läßt dann bis zu 300 ccm Pregllösung zurück, ebenfalls bei Peritonitis. *Intravenös* wird nur eine konzentrierte Lösung, *Septojod,* gebraucht, 20—100 ccm. Die Injektionen können einige Male jeden 2.—3. Tag wiederholt werden. Hat sich als sehr nützlich bei Fieber nach Geburten und Aborten erwiesen. Ist auch bei Encephalitis lethargica empfohlen worden.

Bromum, dunkelrotbraune, bei gewöhnlicher Temperatur rotbraune Dämpfe abgebende Flüssigkeit. *Äußerl.* sehr selten als Ätzmittel.

20. Jodoform.

Viele neuere Antiseptika bestehen aus organischen Jodverbindungen, für die das *Jodoform,* das schon seit 1832 bekannt ist, dessen antiseptische Eigenschaften aber erst 1879—80 entdeckt wurden, als Typus aufgestellt werden kann.

Wirkungen. Die enorme Anwendung, die das Jodoform gleich nach seiner Einführung in die Wundbehandlung fand, verdankt es nicht seinen besonders stark baktericiden Eigenschaften, sondern einer eigentümlichen Kombination von günstigen Wirkungen. Diese sollen hier beschrieben werden, obwohl das Jodoform viel von seiner Bedeutung eingebüßt hat, weil sie sich in größerem oder geringerem Grade bei verschiedenen verwandten Ersatzmitteln wieder finden. Das reine trockene Jodoform hält sich unbegrenzt lange Zeit unver-

ändert und besitzt keine antiseptische Wirkung. In Lösungen ist Jodoform dagegen ein sehr unbeständiger Körper; auf Wundflächen, wo das Jodoform nach und nach von dem Fett des Sekrets aufgelöst wird, erfolgt ein beständiges, langsames Freiwerden von Jod. Jodoform auf eine Wunde bringen heißt ein Depot einer Substanz errichten, die lange Zeit ununterbrochen Jod in einer Menge liefert, welche die Wunde nicht merklich reizt, aber genügend ist, um das Wachstum von Mikroorganismen zu hindern.

Jodoform und mehrere ähnliche Verbindungen wirken gleichzeitig sekretionsbeschränkend; infolgedessen kann derselbe Verband lange Zeit, ohne gewechselt zu werden, liegen bleiben. Ferner hat Jodoform einen schwach schmerzstillenden Einfluß und wirkt hämostatisch bei Blutungen aus kleinen Gefäßen.

Jodoform wurde, als es neu war, oft in zu reichlicher Menge angewandt und gab Anlaß zu häufigen *Vergiftungen.* Die wichtigsten Symptome waren Beängstigungen und Schlaflosigkeit, in ernsteren Fällen Halluzinationen, Delirien und Krämpfe, die gelegentlich in Sopor und Koma übergingen. Auch Herzschwäche und Lungenödem konnten nach einigen Tagen oder Wochen die Todesursache werden. Neben allen diesen Symptomen, die man als Folge der Resorption von unverändertem Jodoform oder einer andern organischen Verbindung ansieht, traten die bekannten Jodsymptome, Schnupfen und Akne, auf.

Therapeutische Anwendung. Jodoform wurde anfangs außerordentlich viel als *trocknes Antiseptikum bei Operationen, sowie auf Wunden und Ulzerationen* der verschiedensten Art angewandt, ist aber jetzt von den meisten wegen seines äußerst unangenehmen und hartnäckig anhaftenden Geruches aufgegeben worden. Vielfach wird es noch immer bei tuberkulösen Prozessen, wie *tuberkulöser Laryngitis, Empyem, Senkungsabszessen, Gelenkaffektionen* verwendet; die letztgenannten werden mit Injektionen behandelt; Inhalationen hat man bei *Lungentuberkulose* versucht. Ob Jodoform auf die Bazillen einwirkt, ist noch nicht entschieden; jedenfalls haben Injektionen in tuberkulöse Gelenke oder Knochenherde oft einen auffallenden Nutzen.

Behandlung der Jodoformvergiftung. Die leichteren Erscheinungen schwinden, wenn das Jodoform weggelassen wird. Bei den ernsteren Formen ist die Prognose zweifelhaft, da die ersten Vergiftungszeichen sich so spät einstellen, daß die Entfernung des Giftes von der Wunde nicht immer einen tödlichen Verlauf abzuwenden vermag. Man hat Natriumbikarbonat (0,5—1,0 aller Stunden) empfohlen, um die Bildung von freiem Jod einzuschränken.

Präparate.

Jodoformium, Jodoform, CHJ_3; kleine, glänzende, zitronengelbe, übelriechende Kristalle oder gelbes Pulver, beinahe unlöslich in Wasser, schwer in Alkohol und fetten Ölen löslich, leicht löslich in Äther. *Innerl.* 0,05—**0,2**. *Äußerl.* als Streupulver zur Einblasung in Nase, Ohr, Larynx usw. Zum hermetischen Abschluß kleinerer Wunden als Jodoformkollodium (1:15). Zur Injektion in Abszesse und Gelenke 10proz. Suspension in Glyzerin oder Öl, zur Tamponade und Drainage von Fisteln und Wundhöhlen als Jodoformgaze oder -watte. *Inhalation*: 1 Teelöffel einer 2proz. spirituösen Lösung auf ein paar Eßlöffel Wasser; es bildet sich eine feine Emulsion, die vermittelst eines der gewöhnlichen Sprayapparate eingeatmet wird.

Jodoformsurrogate. Kaum ein anderes Arzneimittel kann so viele Rivalen aufweisen wie das Jodoform. Das beste von den Surrogaten ist wohl das **Tribromphenolwismut** oder **Xeroform** (s. das Kapitel über Wismut). Andere zur selben Klasse gehörende Mittel sind *Airol, die Sozojodolpräparate, Losophan, Europhen, Aristol, Sanoform, Loretin, Vioform, Noviform*, die sämtlich an andern Orten besprochen sind. Von älteren Mitteln mag noch das *Jodol* (Tetrajodpyrrol, C_3HJ_3N) erwähnt werden, ein gelbes Pulver, das weniger leicht als Jodoform freies Jod abgibt und als minder giftig bezeichnet wird, aber auch als minder wirksam; es wird ebenso wie Jodoform angewandt.

Die neuesten Surrogate oder Versuche, das Jodoform zu verbessern, werden repräsentiert durch das *Isoform*, Parajodanisol, $C_6H_4OCH_5JO_2$, farblose, unlösliche explosive Kristalle, nach Anis riechend. Das Präparat des Handels ist mit Calciumphosphat gemischt, das die Explosionsgefahr beseitigt. *Äußerl.* hauptsächlich als 1—10proz. Gaze oder Salbe, als Streupulver nur in kleinen Mengen auf einmal. *Novojodin*, braunes, amorphes, unlösliches Pulver, aus gleichen Teilen Hexamethylendijodid und Talk bestehend. *Äußerl.* als Streupulver auf Wunden. Wirkt energisch und muß bei Verwendung auf Schleimhäuten mit 3—5 Teilen eines indifferenten Pulvers, z. B. Bolus alba, gemischt werden. *Yatren*, Jodoxychinolinsulfosäure (identisch mit Loretin? S. 225), durch Zusatz von Natriumkarbonat wasserlöslich gemacht. Gelbes Pulver. *Äußerl.* als Wundantiseptikum, in der Vagina als Pulver oder 10% Gaze. *Innerl.* 1,0 3mal täglich als Darmantiseptikum. Wird empfohlen *intravenös*, 5proz. Lösung, bis zu 20 ccm, bei septischen Erkrankungen aber von einigen als zu giftig bezeichnet (2 Todesfälle an akuter gelber Leberatrophie). Eine zu innerlichem Gebrauch geeignete Form „Yatren 105“ wirkt nach Mühlens spezifisch bei Tropenruhr und vernichtet die Amöben auch bei alten chronischen Parasitenträgern, kann also als Prophylaktikum gegen die epidemische Verbreitung nützlich sein. *Innerl.* 3mal tägl. 4 Pillen zu 0,25 g.

21. Jodide.

Die Anwendung von *Jodalkalien* beruht auf rein empirischer Grundlage. Lange bevor die Existenz des Jodes bekannt war, wurde die jodhaltige Asche von Algenarten und Meerschwämmen gegen Struma verordnet, und noch jetzt ist, trotz zahlreicher Untersuchungen und trotzdem Jodkalium eins der wichtigsten Arzneimittel ist, die Kenntnis seines Einflusses auf den Organismus in vielen Punkten mangelhaft.

Wirkungen. Die Wirkungen sind zum Teil als allgemeine Salzwirkungen zu betrachten, zum Teil sind sie den Jodionen des dissoziierten Salzes zuzuschreiben.

Auf die **Haut** haben die in Mineralwässern vorhandenen kleinen Jodsalzmengen keinen Einfluß. Auf die **Magenschleimhaut** übt das *reine* Jodkalium selbst in hohen Dosen gewöhnlich keine schädliche Wirkung aus, wenn man die Vorsicht beobachtet, auf leeren Magen nicht so konzentrierte Lösungen zu geben, daß ein Reiz entsteht, wie ihn jede stark hypertonische Salzlösung verursacht. Wenn es mit jodsaurem Kalium verunreinigt ist, bildet sich dagegen bald Jodsäure und ätzendes freies Jod.

Im **Blut** und in den **Geweben** setzt sich Jodkalium mit Chlornatrium zu Jodnatrium und Chlorkalium um. Infolge der Bildung dieser beiden neuen Salze tritt die osmotische Wirkung oder *Salzwirkung* stark hervor; dies kann teilweise den resorptionsbefördernden Einfluß auf krankhafte Ablagerungen und Exsudate erklären. Jodnatrium zirkuliert unverändert im Blute, scheint aber sonst dieselben spezifischen Wirkungen wie Jodkalium zu haben.

Seitdem das Jodkalium zu einem bei Arteriosklerose häufig angewandten Mittel geworden ist, hat man sich viel mit seinem Einfluß auf die **Zirkulation** beschäftigt. Französische Kliniker haben schon lange die Jodide als „dilatateurs vasculaires" angesehen. Der experimentelle Beweis ist jüngst von Guggenheimer und Fischer (1927) geliefert worden, die fanden, daß die Koronararterien des überlebenden Säugetierherzens von Jodnatrium erweitert werden. Das Neue an ihren Resultaten ist, daß diese Wirkung deutlich oder sogar am besten entwickelt ist bei Anwendung außerordentlich verdünnter Lösungen, z. B. 1:5 Millionen, also bei einer Konzentration, die nicht viel über dem normalen Jodgehalt des menschlichen Blutes liegt.

Verschiedene **Sekretionen** werden durch Jodkalium gesteigert. Die *Bronchialsekretion* wird reichlicher und das Sekret dünnflüssiger. Die *Urinmenge* nimmt infolge der Salzwirkung zu. Die *Menstruation* wird stärker oder kann hervorgerufen werden, während die *Milchsekretion* nach größeren Dosen abnimmt; denselben ungünstigen Einfluß auf die Laktation hat man bei Tieren (Kühen und Ziegen) gesehen, denen man Jodkalium gegeben hat, in der Absicht, die Milch als Heilmittel zu verwenden. Die Glandula thyreoidea wird nur bei bestimmten Fällen von pathologischer Vergrößerung verkleinert.

Aus älterer Zeit hat man Berichte, daß unter anhaltendem Jodkaliumgebrauch Atrophie der Mammae und Testes aufgetreten sei, und neuerdings wird wieder angegeben, daß durch monatelange Joddarreichung bei Kindern Hodenatrophie mit dauernder Sterilität ein-

treten kann. Neue Untersuchungen dieser wichtigen Frage haben folgende Resultate ergeben: Loeb und Zoepperitz verfütterten an weiße Mäuse jodfettsaures Kaliumsalz in Dosen, die unterhalb sonstiger Giftwirkung lagen und erzielten dadurch Sterilität, bei erhaltener Facultas coeundi; gravide weibliche Tiere abortierten. Adler injizierte männlichen Kaninchen Jod subkutan (und zwar in Form von Lugolscher Lösung, Jodvasogen, Jodeiweiß, Jodipin und Jodkalium). Er erzielte fast durchweg Sterilität, die bei KJ einige Tage, sonst einige Wochen nach dem Aussetzen des Jodes behoben war. Abgesehen von den mit Jodkalium behandelten Fällen fand sich stets Verkleinerung der Hoden; das Jodeiweiß schien besonders schädlich zu sein. Bei innerlicher Darreichung fand aber Grumme, daß Jodeiweiß (Jodtropon), selbst wenn um das vielfache höhere Joddosen, als in der menschlichen Therapie gebräuchlich, verfüttert wurden, keinen Hodenschwund erzeugte. Diese Versuche sprechen also am meisten zugunsten des Jodkalium, und Sterilität bei Erwachsenen scheint bei der enormen therapeutischen Anwendung nicht beobachtet worden zu sein. Nur bei Kindern scheint eine gewisse Vorsicht, soweit es sich um sehr langdauernde Darreichung handelt, am Platze zu sein.

Jodkalium wird außerordentlich leicht von Wundflächen und allen Schleimhäuten aus resorbiert und kommt nach sehr kurzer Zeit im Urin als Jodnatrium zum Vorschein. Die schnellste **Resorption und Ausscheidung** hat Roux beobachtet: Bei einem an Ectopia vesicae leidenden Mann fand er nach einer Gabe von 1 g Jodkalium nach $1^1/_4$ Minuten Jod in dem aus den Ureteren ausfließenden Urin. Viele andere fanden, daß die Zeit, innerhalb welcher Jod in dem auf normale Weise entleerten Urin nachgewiesen werden kann, zwischen 7 und 8 Minuten schwankt. Nach einer einmaligen Gabe von 2 g Jodkalium fand Buchholtz im Blute nach $^1/_2$ Stunde etwa 0,007 %, nach 3 Stunden etwa 0,004 % Jod. Die Ausscheidung nimmt trotz des raschen Erscheinens lange Zeit in Anspruch. Nach 3 Dosen zu 0,5 g, die im Verlauf von 10 Stunden genommen wurden, gab laut den Angaben Antens der Urin 3 Tage lang Jodreaktion, nach wiederholten größeren Dosen verschwand die Reaktion erst nach 11 Tagen und nach länger fortgesetztem Gebrauch fand Lifschitz noch nach 8 Wochen kleine Mengen im Urin. Nach einigen wenigen größeren Dosen werden durchschnittlich 65—85 % durch die Nieren im Laufe von 3—4 Tagen ausgeschieden. Ein ganz geringer Teil wird in der Schilddrüse als Thyroxin zurückgehalten. Kleine Mengen verlassen den Körper mit den verschiedensten Sekreten, so im Speichel, in den Tränen, im Darmsekret, in der Galle, durch die Schleimhaut der

Respirations- und Genitalorgane, sowie in der Milch, durch die es auf das Kind übertragen wird (man hat in dem kindlichen Urin 20 Minuten, nachdem die Mutter Jodkalium erhalten hatte, Jod nachgewiesen). Es ist der Vorschlag gemacht worden, luetische Säuglinge durch Verabfolgung von Jodkalium an die Mutter oder Amme zu behandeln, aber die Dosierung ist dabei sehr unsicher. Bei Nierenkrankheiten (Niereninsuffizienz) ist die Ausscheidung durch die Nieren unvollständig und bei ernsterer Nephritis kann der Urin sogar ganz jodfrei sein; in solchen Fällen ist die äußerste Vorsicht bei dem Gebrauch von Jodkalium geboten. Durch die *unversehrte* Haut wird Jodkalium in wässeriger Lösung (in Bädern) gar nicht aufgenommen. Bei Verwendung von Jodkaliumsalbe gibt der Urin dagegen Jodreaktion, weil sich aus dem Wasser und Fett der Salbe Wasserstoffsuperoxyd bildet, dies zerlegt das Salz so, daß freies Jod entsteht, das leicht resorbiert wird.

Verteilung im Körper. Wenn eine fremde Substanz dem Körper einverleibt wird, so verteilt sie sich in den meisten Fällen nicht gleichmäßig über alle Gewebe, sondern wird in größeren Mengen in den Organen oder Zellen festgehalten, zu denen sie die größte Affinität hat. Sehr häufig lassen sich diese Verhältnisse aus Mangel genügend feiner Nachweismethoden nicht genau verfolgen. Bei dem Jod gelingt indes der Nachweis sehr geringer Spuren und ihre quantitative Bestimmung durch kolorimetrische Reaktionen. Man hat auf diese Weise gefunden, daß Jodkalium sich in einer ganz bestimmten Art verteilt: es findet sich die größte prozentische Jodmenge in der Schilddrüse, dann im Blut und in der Haut, während Knochensubstanz, Fettgewebe, Hirn und Rückenmark jodfrei sind. Von besonderem Interesse ist die ausgesprochene Affinität des Jodes zur Schilddrüse. Aus Untersuchungen von Marine, Feiß und Rogoff geht hervor, daß die isolierte, überlebende Drüse, wenn sie von einer Blutmischung, die etwas Jodkalium enthält, durchströmt wird, eine bestimmte Menge Jod aufnimmt, unabhängig von der Jodkaliumkonzentration der Ernährungsflüssigkeit, und zugleich unabhängig von der Dauer der Durchströmung, da die Fixation (Speicherung) im Verlauf einiger Minuten vor sich geht. Dasselbe Verhalten findet sich auch beim lebenden Tier bei intravenöser Injektion von Jodkalium. Das in der Drüse aufgespeicherte Jod ist indessen vorläufig pharmakologisch inaktiv (besitzt nicht die im folgenden Kapitel erörterte Wirkung auf Kaulquappen), da die Synthese von Thyroxin eine gewisse Zeit erfordert — wie lange, weiß man nicht. Bei analogen Versuchen mit anderen isolierten Organen (Leber, Milz) fand man keine Jodspeicherung.

Idiosynkrasie und Vergiftung. Nach längerem Gebrauch von Jodkalium — bei vorhandener Idiosynkrasie schon einige Stunden nach der ersten Dosis — können auf der *Haut* und auf *verschiedenen Schleimhäuten* unangenehme *Reizsymptome* auftreten, die zusammen als *Jodismus acutus* bezeichnet werden. Die ersten Äußerungen von Intoleranz sind Schwellung, Rötung und profuse Sekretion von seiten der Nasenschleimhaut (*Jodschnupfen*) und der benachbarten Schleimhäute, Ödem der Augenlider und der Conjunctiva, Tränenfluß, Sekretion in die Sinus frontales mit heftigen Kopfschmerzen, Schwellung der Larynxschleimhaut, sehr selten gefahrdrohendes Glottisödem und endlich serös-schleimige Bronchialsekretion (*Jodhusten*). Seltener ist Reizung der Mund- und Rachenschleimhaut, Salivation und Schwellung der Tonsillen; zuweilen ist Parotitis das einzige Symptom einer bestehenden Idiosynkrasie. Auch über unangenehme Empfindungen in der Cardia und über verminderten Appetit hört man klagen. Meist später als die erwähnten Schleimhautaffektionen treten Symptome von seiten der Haut auf, am häufigsten in Form von Papeln und Pusteln (*Jodakne*), selten in Form höchst polymorpher Hautleiden, wie Purpura, zirkumskripte Ödeme, Phlegmonen, vesikulöse und bullöse Eruptionen (*Jodpemphigus*), die von Fieber begleitet sind.

Alle die genannten Symptome treten mit der größten Unregelmäßigkeit auf, und Toleranz wechselt mit Intoleranz bei demselben Individuum ohne Rücksicht auf die Größe der Dosen. Bei fortdauerndem Gebrauch entwickelt sich in der Regel Resistenz, so daß man durch anfängliche Verabreichung kleiner Dosen allmählich bis zu Mengen gelangen kann, die ursprünglich Schnupfen oder Akne hervorriefen.

Nach sehr langdauerndem und energischem Jodgebrauch hat man Abmagerung (*Jodkachexie*) und einen erethischen Zustand beobachtet, der sich in Unruhe und Angst, Reizbarkeit, Schlaflosigkeit, Herzklopfen und sehr raschem, unregelmäßigem Puls äußert. In den ernstesten Fällen entwickeln sich Hyper- und Parästhesien, unsichere Bewegungen und taumelnder Gang, Paralysen und Verblödung.

Ein Teil dieser Symptome entspricht, wie man sieht, den bei der Basedowschen Krankheit vorkommenden und beruht vielleicht auf einer Überproduktion von Schilddrüsenhormon Als Ursache der Haut- und Schleimhautreizung sieht man die Bildung von freiem Jod an, das auf Mund- und Nasenschleimhaut mit Hilfe der dort vorhandenen Nitrite unter Mitwirkung von Kohlensäure entstehen könnte. Meist schwinden die Vergiftungssymptome sehr rasch, wenn man das Jodkalium wegläßt, einen gefährlichen Charakter können sie jedoch annehmen, wenn Nierenkrankheiten die Ausscheidung verhindern.

Man trifft auch das scheinbar paradoxe Verhalten, daß kleine Dosen Jodismus hervorrufen, große dagegen nicht. Dies kann so gedeutet werden, daß das freie Jod in Jodkalium gelöst und damit rascher ausgeschieden wird.

Von den übrigen Jodiden wirkt **Jodnatrium** ungefähr wie Jodkalium. **Jodammonium** gilt wegen seines großes Jodgehaltes für wirksamer (KJ enthält 76,5%, NaJ 84,7%, NH_4J etwa 88% Jod), ruft aber, da es viel leichter freies Jod abgibt, eher als die Natrium- und Kaliumverbindung Schnupfen, Akne usw. hervor.

Therapeutische Anwendung. Jodkalium wurde 1836 von dem irischen Arzt Wallace in die *Syphilis*therapie eingeführt und hat große Bedeutung für die Behandlung dieser Krankheit erlangt. Ausgezeichnet ist die Wirkung namentlich bei gummösen Ulzerationen, die oft in erstaunlich kurzer Zeit zuheilen. Auch im spätsekundären Stadium der Syphilis zeigt es oft gute Wirkung, dagegen ist es ohne Einfluß auf den Primäraffekt. In der frühsekundären Periode ist Jodkalium in der Regel überflüssig. Einzelne Frühsymptome, z. B. das syphilitische Fieber und die starken nächtlichen Kopfschmerzen, weichen jedoch manchmal auf einige wenige größere Dosen. Im späteren Stadium kann die gleichzeitige Anwendung von Quecksilber und Jodkalium nützlich sein, es ist aber unrichtig, rein schematisch das Jodkalium auf Quecksilberkuren folgen zu lassen, da es die Ausscheidung des Metalles befördert, während die Krankheit verlangt, daß es möglichst lange im Körper verweilt. Wichtig ist es, bei Syphilis Jodkalium in genügenden Dosen, mindestens 1—2 g täglich, zu geben, und wenn diese nicht wirken, es mit größeren Mengen, z. B. 10—15—20 g täglich, zu versuchen. Verwendet man hohe Dosen, so müssen die Nieren gesund sein, der Patient muß unter ständiger Beobachtung bleiben und die Ausscheidung durch ein leichtes Diuretikum, z. B. reichliche Milchmengen, befördert werden. In Fällen von Idiosynkrasie schickt man ein paar kleinere Probedosen voraus; meist werden die hohen Dosen sehr gut vertragen und verursachen keine Verdauungsbeschwerden, wenn sie in genügend verdünnter Lösung gegeben werden. Bei all den ausgezeichneten Eigenschaften des Jodkaliums darf man nicht vergessen, daß es nur als symptomatisches Mittel zu betrachten ist. Es wirkt nicht spezifisch in dem Sinne, daß es die Spirochäten vernichtet, hat keinen deutlichen Einfluß auf die Wassermannsche Reaktion und ein baldiges Auftreten von Rezidiven ist nicht selten. Selbst die meist glänzenden augenblicklichen Erfolge einer Jodkaliumkur können daher eine Behandlung mit den wirklich spezifischen Mitteln, Quecksilber, Arsen oder Wismut, nicht ersetzen.

Der alte Gebrauch von Jodkalium bei *Lungentuberkulose* ist jetzt wohl überall aufgegeben. Bei vorhandenem latentem Spitzenkatarrh kann es schon nach wenigen Tagen zum Auftreten von feuchten Rasselgeräuschen oder zum Aushusten von bazillenhaltigem Sputum kommen, und in den späteren ulzerösen Stadien scheinen Blutungen begünstigt zu werden. Man deutet diese Erfahrungen in der Weise, daß das Jod eine erhöhte Autolyse oder Erweichung des erkrankten Gewebes erzeugt. Daß man dadurch eine Ausbreitung der Infektion riskiert, ist leicht verständlich. Die Natur heilt bekanntlich in umgekehrter Weise, nämlich durch Einkapselung der Bazillen. Die Anwendung bei *Drüsentuberkulose* (*Skrophulose*) ist weniger riskant; erreicht man offene Eiterung, so wird jedenfalls ein Teil der Materia peccans entfernt.

Bei nicht tuberkulösen *Bronchitiden* mit spärlichem, zähem Sekret gehört Jodkalium zu den besten schleimlösenden Mitteln; bei reichlicher Sekretion ist es kontraindiziert. Als sehr wertvoll erweist es sich oft bei *nervösem Asthma*. Die Anfälle bleiben aus oder nehmen einen abortiven Verlauf, solange Jodkalium gebraucht wird, aber die Behandlung muß bis ins Unendliche fortgesetzt werden, da ein Aussetzen von einigen Tagen oder einer Woche genügen kann, um die Krankheit mit ungeschwächter Heftigkeit wieder auftreten zu lassen. Die Wirkung ist also nur symptomatisch und beruht wahrscheinlich auf einer temporären Bronchienerschlaffung (Meerschweinchenversuche von Hirschfelder und Wilkinson [1927]).

Als *resorptionsförderndes* Mittel verordnet man Jodkalium bei Krankheiten, wo man annimmt, daß Entzündungsreste vorliegen, z. B. bei *Beckenexsudaten* bei Frauen, bei *Exsudaten in serösen Häuten*, namentlich in der Pleura, und bei den verschiedensten peripheren und zentralen *Nervenkrankheiten*, besonders wo frühere Syphilis erwiesen ist. *Neuralgien* können günstig beeinflußt werden auch in Fällen, wo Syphilis ausgeschlossen erscheint. Bei chronischen Vergiftungen, speziell *Blei-* und *Quecksilbervergiftung*, nimmt man an, daß die Ausscheidung der Metalle befördert wird. Bei *Psoriasis* ist die Wirkung in manchen Fällen gut, wenn große Dosen angewandt werden. Auch die *Aktinomykose* wird von den Jodmitteln beeinflußt, doch können diese die chirurgische Behandlung nicht ersetzen.

Die hyperplastische *Struma* ist als eine durch herabgesetzte innere Sekretion hervorgerufene kompensatorische Hypertrophie anzusehen. Die Krankheit indiziert Jodkalium, das den Jodothyrin- bzw. Thyroxingehalt der jodarmen Drüse erhöht; wenn das geschieht, wird die Proliferation von jod- und kolloidarmen Drüsengewebe überflüssig und geht zurück. In bezug auf „thyreotrope“ Eigenschaften

verhalten sich, wie Hunts und Seidells interessante Versuche ergeben, die Jodverbindungen sehr verschieden und Jodkalium wird weit von der jodhaltigen Substanz im Seetang (Fucus vesiculosus) übertroffen.

In Strumagegenden hat man in den letzten Jahren mit großem Erfolg Jodkalium als Prophylaktikum gebraucht, und zwar in sehr kleinen Dosen, z. B. einige Hundertstel Gramm oder $^1/_{10}$ mg täglich bei Kindern. Oder man ersetzt das gewöhnliche Kochsalz durch das sogenannte „Vollsalz", das 5 mg Jod pro Kilo enthält. Man hat auch einfach eine Flasche Jodtinktur in den Schulzimmern offenstehen lassen, ebenfalls mit gutem Erfolg. Diese Resultate sprechen stark für die Theorie, daß es sich bei der Struma um eine „Defektkrankheit" handelt, hervorgerufen durch Jodmangel in Trinkwasser und Luft, und befinden sich auch im Einklang mit den hauptsächlichen Vorkommen der Erkrankung in zentralen Gebirgsgegenden, die weit vom Meer, dem großen Jodreservoir unserer Erde, entfernt sind. Man muß bei der Präventivbehandlung sich selbstverständlich vor Symptomen von Überdosierung hüten (Tachykardie, Exophthalmus, Basedow).

Bei Morbus Basedowi ist Jodkalium in den üblichen Dosen streng kontraindiziert. Neuerdings wird berichtet, daß Milligrammdosen eines Versuches wert sind. Der Erfolg zeigt sich u. a. in Herabsetzung des erhöhten Grundumsatzes und daraus folgender Gewichtszunahme.

Eine ausgedehnte Verwendung hat das Jodkalium endlich in den letzten Jahren bei *Herz- und Gefäßerkrankungen* erfahren, z. B. bei fibröser und fettiger *Degeneration des Herzens*, bei *Koronarsklerose mit Anfällen von Angina pectoris*, ferner bei *Arteriosklerose*, wo man Blutungen befürchtet. Bei diesen Krankheiten wendet man es jahrelang in kleinen Dosen an.

Stößt man auf *Idiosynkrasie gegen Jodkalium*, so versucht man zunächst, ob sich nicht durch längere Zeit fortgesetzte kleine Dosen Toleranz erreichen läßt, oder man verschreibt Jodkalium zusammen mit Natriumbikarbonat in der Absicht, die Schleimhautsekrete alkalischer zu machen und damit die Bildung von freiem Jod zu verhindern. Schnupfen und andere Hypersekretionen lassen sich oft erfolgreich durch Hinzufügen von $^1/_4$—$^1/_2$ mg Atropium sulfuricum zu jeder Dose (etwa 1 mg täglich) bekämpfen. Denselben Nutzen hat Sulfanilsäure; man hat $^1/_2$ g für jedes Gramm Jodkalium gebraucht, wahrscheinlich sind kleinere Dosen ausreichend.

Eine Reihe neuerer Mittel, *Jodipin*, *Sajodin*, *Lipojodin*, *Jodostarin* und *Jodival* sind Jod-Fettsäureverbindungen. Sie haben (mit Ausnahme des letztgenannten, das rasch aufgenommen und ausgeschieden wird) das gemeinsam, daß sie langsamer als Jodkalium

resorbiert, und im Organismus allmählich gespalten werden, so daß das Jod sich längere Zeit im Körper aufhält als nach entsprechenden Dosen der anorganischen Joside. Von Jodkalium unterscheiden sie sich ferner dadurch, daß die größte prozentuale Jodmenge sich im Fettgewebe und in der Nervensubstanz findet. Sie sind also „lipo“- und „neurotrop“. Ob sich hieraus therapeutische Vorteile ergeben, kann nur eine ausgedehnte klinische Erfahrung entscheiden. Vorläufig scheint es zweckmäßig zu sein, die Präparate von dem neuen Typus in Fällen zu versuchen, wo man eine langdauernde und milde Jodwirkung wünscht. Wo rasche und energische Wirkung erfordert wird, soll man Jodkalium gebrauchen ohne Rücksicht darauf, daß es weit öfter Jodismus (Schnupfen, Akne usw.) erzeugt als die Fettsäureverbindungen, die viel weniger Jod enthalten. Wenn neue Arzneimittel so oft als „frei von unangenehmen Nebenwirkungen“ angepriesen werden, so ist das nicht selten gleichbedeutend damit, daß sie überhaupt wenig wirksam sind.

Lokale Kalomelbehandlung, z. B. Einstäuben ins Auge oder Einblasung in den Larynx, ist während des innern Gebrauchs von Jodmitteln *streng kontraindiziert*, weil, vermutlich infolge der Bildung von ätzendem Jodquecksilber, Entzündungen und Ulzerationen auftreten können.

Präparate und Dosen.

Kalium jodatum, Kaliumjodid. Jodkalium, KJ; farblose, salzig-bitter schmeckende Würfel, in 0,75 Teilen Wasser löslich. *Innerl.* 0,1—0,5 in wässeriger Lösung dreimal tägl., bei schwerer Syphilis größere Dosen, z. B. 10,0 bis 20,0 pro die. Bei Psoriasis nur wirksam in großen Dosen (10,0—40,0 pro die). Bei Arteriosklerose jahrelang 0,1—0,25 tägl. Bei Idiosynkrasie: Kal. jodat. 5,0, Atropin sulfuric. 0,005—0,008 Aqu. 250,0 dreimal tägl. 1 Eßlöffel. Oder man ersetzt das Atropin durch 2,5 Acidum sulfanilicum.

Unguentum Kalii jodati, Jodkaliumsalbe. *Äußerl.* bei Struma und Drüsenschwellungen.

Natrium jodatum, Jodnatrium, NaJ. Weißes, kristallinisches Pulver, in 0,6 Teilen Wasser löslich. *Innerl.* in Dosen wie Jodkalium; weniger zweckmäßig, da es Feuchtigkeit anzieht und teurer ist.

Ammonium jodatum, Jodammonium, NH_4J, farblose, leicht lösliche Kristalle. *Innerl.* in etwas kleineren Dosen als Jodkalium.

Jodipinum, gelbrötliches, dickflüssiges Öl, 10 und 25% Jod enthaltend. *Innerl.* 10proz. Jodipin, 1 Teelöffel bis 1 Eßlöffel (= 0,35—1,05 Jodkalium) dreimal tägl. *Subkutan* 25proz. Jodipin, 10—20 ccm tägl., im ganzen etwa 20 Injektionen, bei hartnäckigen und malignen Fällen von tertiärer Syphilis hat man 50 ccm tägl., im ganzen 1—1,5 kg injiziert. Bei Tabes können die lanzinierenden Schmerzen nach energischen Jodipinkuren langanhaltende Besserung zeigen.

Sajodinum, Sajodin, monojodbehensaures Calcium, weißes Pulver mit 26% Jod. Schwachwirkend. *Innerl.* 1,0—3,0—6,0 tägl.

Lipojodinum, Dijodbrassidinsäureäthylester. Weiße Kristalle, 41% Jod enthaltend. *Innerl.* 0,3 2—3mal tägl., bis 5,0 pro die.

Jodostarinum, Dijodtaririnsäure; weiße Kristalle mit 47,5% Jod. *Innerl.* 0,25 dreimal tägl.

Jodivalum, α-Monojodisovalerianylharnstoff. Weißes, kristallinisches Pulver; 40% Jod. Hat zugleich eine schwach sedative Wirkung. *Innerl.* 0,3 pro dosi.

Jothion, Dijodhydroxypropan, $CH_2J \cdot CH(OH)CH_2J$. Gelbliches, durch die Haut resorbierbares Öl. *Äußerl.* 2—4 g tägl. in 25—50proz. Salbe als Jodkaliumersatz.

Jodalbacid und *Jodglidine* sind beides Jodeiweißpräparate mit 10% Jod. *Innerl.* 1,0 dreimal tägl.

22. Schilddrüse.

Zu den Operationen, die unter dem Schutze der neu eingeführten Antisepsis in den siebziger Jahren des vorigen Jahrhunderts in größerer Ausdehnung als früher ausgeführt wurden, gehört die Totalexstirpation der Glandula thyreoidea. Es entstanden indessen bald Zweifel an der Berechtigung der Operation, denn im Jahre 1882 machten J. L. und A. Reverdin darauf aufmerksam, daß nicht selten eine eigentümliche, mit dem spontanen Myxödem identische Nachkrankheit darauf folgt, und in den folgenden Jahren veröffentlichte Kocher seine berühmten Studien über die durch die Totalexstirpation hervorgerufene Allgemeinaffektion, die er Cachexia strumipriva nannte. Die Nachkrankheiten treten unter zwei verschiedenen Formen auf, die eine unmittelbar im Anschluß an die Operation, die andere einige Zeit nachher. Die erstere, die Tetanie, besteht in anfallsweise auftretenden tonischen Krämpfen, die anfangs in den Flexoren der oberen Extremitäten lokalisiert sind, aber dadurch, daß sie auf die Atmungsmuskulatur übergreifen, in wenigen Tagen zum Tode führen können. Diese Nachkrankheit ist selten beim Menschen, tritt aber mit großer Regelmäßigkeit bei verschiedenen Tieren auf. Die andere beim Menschen gewöhnliche Form, die sich schleichend entwickelt, Wochen oder Monate, nachdem die Operation scheinbar glücklich überstanden ist, äußert sich in Ödem des subkutanen Gewebes, Anämie, geistiger und körperlicher Trägheit, Gedächtnisschwäche, schleppender Redeweise usw., kurz in den eigentümlichen Symptomen des Myxödems.

Man hat viel darüber diskutiert, aus welchem Grunde die Exstirpation wechselnde Folgen haben könne, so daß Tiere (Hunde) bald unter Krämpfen zugrunde gehen, während beim Menschen das langsam eintretende Myxödem vorherrscht. Die letztgenannte Frage ist durch die Entdeckung der früher übersehenen Nebenschilddrüsen gelöst. Diese liegen bei Hunden hinter und in der Hauptdrüse und werden

bei der Operation zusammen mit dieser entfernt, beim Menchen liegen sie dagegen weiter abseits und bleiben daher meist zurück. Wir wissen jetzt, daß wir hier Organe vor uns haben, die in physiologischer Hinsicht weit verschieden sind. Die Funktion der Schilddrüse besteht darin, ein für den normalen Stoffwechsel und für die normale Entwicklung des Körpers notwendiges Hormon zu liefern, während die Nebendrüsen den Calciumgehalt des Blutes kontrollieren. Dieser wird nach der Exstirpation stark herabgesetzt, und intravenöse Injektion von Calciumchlorid bringt die Krämpfe sofort zum Aufhören (vgl. das Kapitel über die Erdalkalimetalle S. 388). Nach einer andern Auffassung entstehen bei Fehlen der Parathyreoideae toxische krampferzeugende Substanzen (Methylguanidine). Wird die Hauptdrüse allein entfernt, so wird also nur Myxödem auftreten, werden dagegen die Nebendrüsen auch entfernt, so kann sich dies nicht entwickeln, weil die Krämpfe rasch zum Tode führen.

Eine wirksame Substanz aus der Schilddrüse zu isolieren, war eine schwierige Aufgabe. Der erste Schritt dazu war Baumanns Darstellung (1895 bis 1896) des *Jodothyrins*, eines jodhaltigen, organischen Körpers, der die charakteristischen Wirkungen der Drüse aufwies. Später zeigte Oswald, daß das Jodothyrin nicht frei vorkommt, sondern an Globulin gebunden als *Thyreoglobulin*, das sich in der kolloiden Masse, die die Drüsenfollikel erfüllt, findet. Der inkonstante Jodgehalt des Jodothyrins ließ jedoch daran zweifeln, ob man wirklich das Hormon der Schilddrüse in reinem Zustand vor sich habe. 1919 gelang es endlich Kendell durch Bearbeitung eines kolossalen Materials — 3000 kg Schilddrüse —, eine neue Substanz, das *Thyroxin*, in farblosen Kristallen zu gewinnen; vor kurzem ist auch die chemische Konstitution klargestellt und die synthetische Darstellung durchgeführt (Harrison, 1927).

Wirkungen. Die Wirkungen der Thyreoideapräparate betreffen vor allem den **Stoffwechsel** und erstrecken sich, soviel man weiß, auf Eiweiß, Fett und Kohlehydrate. Der Sauerstoffverbrauch und die Kohlensäureausscheidung wird gesteigert und ebenso der Stickstoffverlust. Die Ausscheidung im Urin wächst derartig, daß sie die mit der Nahrung zugeführte Stickstoffmenge überschreitet, d. h. es wird das Organeiweiß angeriffen. Das Pathologische des Zustandes kommt darin zum Ausdruck, daß die Unterbilanz andauert, auch wenn Fett und Kohlehydrate in reichlicher Menge gegeben werden; diese vermögen also nicht wie unter normalen Verhältnissen Eiweiß zu sparen. Nur wenn man mit der Nahrung einen Überschuß von Eiweiß zuführt, wird der abnorme Verbrauch des Gewebeeiweißes aufgehalten und das Stickstoffgleichgewicht wieder hergestellt. Als Folge der De-

struktion von Eiweißstoff treten zugleich die Phosphate des Urins in gesteigerter Menge auf. Die starke Zunahme der **Diurese** hat nach neueren Untersuchungen (Eppinger, Hildebrandt) ihren Grund im wesentlichen in einem Einfluß auf den Wasserhaushalt der Gewebe, ist also extrarenaler Natur. Subkutan injizierte Kochsalzlösung wird bei thyreoideagefütterten Tieren schneller resorbiert und ausgeschieden als bei den normalen Kontrolltieren, es tritt eine starke Hydrämie und eine damit parallel verlaufende Diurese mit gesteigerter Kochsalzausscheidung ein. Die diuretische Wirkung kann also auf eine Mobilisierung von Wasser und Salz im Gewebe bezogen werden. Ob daneben eine direkte Nierenwirkung vorhanden ist, ist unentschieden.

Diese drei Faktoren zusammen (Eiweißzerstörung, Fettschwund und vermehrter Flüssigkeitsverlust) führen, namentlich bei myxödematösen und fetten Personen, zu rapider Abmagerung und einem Gewichtsverlust, der wöchentlich mehrere Kilo betragen kann.

Eine andere Symptomreihe beruht auf einer erhöhten Reizbarkeit des **Nervensystems**, vor allem des sympathischen. Die Pulsfrequenz steigt stark (Acceleransreizung), die Palpitationen können sehr lästig sein, die Zuckertoleranz sinkt, und nach großen Dosen kann sogar Exophthalmus auftreten. Auf erhöhte zentrale Empfindlichkeit deuten Tremor, Angstgefühl und neurasthenische Zustände, Symptome, die die Übereinstimmung zwischen dem experimentellen und dem spontan auftretenden Hyperthyreoidismus, der Basedowschen Krankheit, vollständig machen.

Ein weiteres Symptom, für das man einen zentralen Ursprung annimmt, sind Anomalien in der Wärmeregulierung. — Das Wärmestichfieber (vgl. S. 219) bleibt bei thyreoidektomierten Tieren aus. Daß die Empfindlichkeit gegen Sauerstoffmangel nach Darreichung von Thyreoideapräparaten steigt, ist vermutlich eine Folge der erhöhten Oxydation. Nach Exstirpation wird der Sauerstoffbedarf herabgesetzt; bei winterschlafenden Tieren atrophiert die Schilddrüse und vergrößert sich wieder nach Beendigung des Schlafes.

Bei weißen Mäusen erhöhen selbst minimale Dosen Jodothyrin bedeutend die Resistenz gegen Acetonitril CH_3CN, indem sie die Blausäureabspaltung, die bei normalen Tieren rasch den Tod herbeiführt, hemmen (Reid Hunts Acetonitrilreaktion). Eine sehr eigentümliche Wirkung auf Amphibienlarven wurde von Gudernatsch gefunden. Bei Schilddrüsenfütterung wurde jedes Weiterwachsen junger Kaulquappen gehemmt und die Tiere schickten sich sofort zur Metamorphose an. Quappen, die noch keine Extremitäten besaßen, konnten innerhalb 7 Tagen dazu gebracht werden, Hinter- und Vorderbeine zu entwickeln und den Schwanz zu reduzieren; es resultierten also kleine Zwergfrösche.

Das reine *Thyroxin* hat nach Haffner u. A. in potenziertem Grade die oben erwähnten Wirkungen, die quantitativ in ihrem Einfluß auf den Stickstoffumsatz verfolgt werden können. 1 mg erhöht diesen beim erwachsenen Menschen um 2%, 10 mg um 20%. Es gestattet also eine exakte Dosierung. Die Entwicklung von Kaulquappen wird noch durch Lösungen von 1:5 Milliarden in deutlich erkennbarer Weise gefördert (Romeis).

Therapeutische Anwendung. Glandula thyreoidea ist das spezifische Mittel gegen *Myxödem.* Gewöhnlich fangen die charakteristischen Symptome der Krankheit schon nach einigen Tagen an zurückzugehen: die Hautödeme nehmen ab, das Gewicht gewinnt sein normales Aussehen wieder, der stumpfe, apathische Ausdruck weicht, die Bewegungen werden rascher, die Stimme wird natürlich, die Haut wieder geschmeidig, die Schweißsekretion stellt sich wieder ein, die Zahl der Blutkörperchen steigt, unter reichlicher Diurese sinkt das Körpergewicht, und in wenigen Wochen kann die Besserung so rasch fortschreiten, daß der träge, pastöse Patient in körperlicher und geistiger Hinsicht völlig verwandelt ist. Dauernde Heilung wird durch eine einzige Kur jedoch nicht erreicht. Nach einiger Zeit, wenn das eingeführte Hormon aufgebraucht ist, stellt sich gewöhnlich ein Rezidiv ein; um das Resultat festzuhalten, muß man die Behandlung fortsetzen und z. B. aller 8—14 Tage, oder so oft es notwendig ist, eine passende Dosis geben. Wie schon erwähnt, sind Myxödempatienten sehr empfindlich gegen Schilddrüsenzufuhr und geneigt, mit starken Herzsymptomen und Gewichtsverlusten zu reagieren; man muß daher mit kleinen Dosen beginnen und langsam steigen. — In ähnlicher Weise werden das nach Operationen auftretende *Myxödem* sowie der *sporadische Kretinismus* (infantiles Myxödem) beeinflußt. Man sieht auch hier Besserung in allen Richtungen, Fortsetzung der stehengebliebenen Körperentwicklung, Erwachen der Intelligenz, Durchbruch von Zähnen, Eintreten der Menses usw., doch sind die Resultate meistens weniger gut als beim gewöhnlichen Myxödem. Es kommt natürlich sehr darauf an, daß die Behandlung früh genug beginnt. Sogar der endemische Kretinismus bessert sich bei langdauernder Behandlung etwas.

Von den verschiedenen Strumaformen wird die *einfache hyperplastische Struma* bei jungen Individuen meistens günstig beeinflußt. Das Resultat, das sich überhaupt erreichen läßt, wird binnen 3—4 Wochen erreicht; darüber hinaus wird nur eine intermittierende Behandlung zur Verhütung von Rückfällen fortgesetzt. Das Hormon wird in der Milch ausgeschieden; I. Bang beobachtete einen Fall, wo bei einem Säugling mit angeborener Struma rasche Besserung eintrat, als die Mutter mit diesem Mittel behandelt wurde.

Man hat Thyreoidea auch bei *Morbus Basedowi* versucht; daß der Erfolg oft in einer entschiedenen Verschlimmerung bestand, kann nicht wundernehmen, wenn man sich erinnert, daß die Symptome dieser Krankheit und der Jodothyrinvergiftung dieselben sind.

Ferner werden Thyreoideapräparate gegen *Adipositas* verwendet. Klinische Erfahrung hat gelehrt, daß man zwischen den verschiedenen Formen unterscheiden muß. Personen, die infolge von Überernährung und stillsitzender Lebensweise fett geworden sind, werden weniger beeinflußt als die konstitutionell Fettsüchtigen, bei denen man oft rasch enorme Gewichtsverluste erzielen kann. Die Behandlung ist jedoch zweischneidig, weil die Abmagerung nicht nur auf Rechnung einer gesteigerten Diurese und eines vermehrten Fettschwundes kommt, sondern weil auch eine hochgradige Zerstörung von Organeiweiß daran beteiligt ist. Die Erfolge sind daher nur von kurzer Dauer, das Körpergewicht steigt in den meisten Fällen nach beendeter Kur rasch wieder an, und man sieht oft die ernstesten Nebenwirkungen, wie Herzsymptome, Glykosurie, große Erschöpfung und neurasthenische Zustände. Die Thyreoideapräparate sind daher mit großer Vorsicht, mit kleinen Dosen beginnend und unter ständiger ärztlicher Aufsicht anzuwenden; unvorsichtiger Gebrauch in Laienhänden hat schon zu tödlichen Vergiftungen geführt.

Der gute Einfluß, den die Schilddrüsenbehandlung bei Myxödem auf die Ernährung der Haut hat, hat dazu geführt, sie auch bei verschiedenen *Hautkrankheiten*, z. B. Ichthyosis, Lupus, Ekzem und vor allem *Psoriasis*, zu versuchen. Bei der letztgenannten Krankheit hat sie zuweilen guten Erfolg, bei den übrigen ist sie wirkungslos.

Präparate und Dosen.

Glandula thyreoidea siccata et pulverata, aus den Schilddrüsen der Schafe (1 Teil entspricht 6 Teilen frischer Drüse). *Innerl.* 0,1—0,3 2—3mal tägl., oder Tabletten zu 0,1 1—5—10 Tabletten tägl.

Thyradenum, mit physiologischer Kochsalzlösung bereiteter Extrakt aus Schweinsdrüse, mit Milchzucker gemischt, so daß 1 Tablette 0,3 g frischer Drüse entspricht. Einzeldosis 0,15—0,3, Tagesdose 1,0—1,5 oder 3—5mal tägl. 2 Tabletten zu 0,15); für Kinder die Hälfte.

Jodothyrinum. Das Handelspräparat Jodothyrin enthält die wirksame Substanz mit so viel Milchzucker verrieben, daß 1 g 0,0003 g Jod enthält, dies entspricht der Menge, die sich nach Baumanns Untersuchungen durchschnittlich in 1 g frischer Hammeldrüse findet. *Innerl.* bei Struma gibt man 1,0 bis 2,0 pro die. 1,0 täglich kann längere Zeit ohne Nachteil genommen werden; braucht man 2,0 pro die, so macht man am besten nach 5—6 Tagen eine mehrtägige Pause. Bei Adipositas 1,0, bei Myxödem 0,3—0,5 tägl., später mehr. Für Kinder 0,5 tägl.

Thyroxinum, $C_{15}H_{11}O_4NJ_4$ (65,3%) Jod. Farblose in Wasser unlösliche, in Alkalien lösliche Nadeln. *Innerl.* 0,0002—0,002. Bei Myxödem können

intravenöse Injektionen (4 mg werden in 1 Tropfen Normal-Natronlauge gelöst und bis auf 1,5 ccm wird Wasser zugesetzt) als einleitende Behandlung angewandt werden; schon nach wenigen Tagen kann bedeutende Besserung erzielt werden. Für die Weiterbehandlung wird man wohl die gewöhnlichen Präparate vorziehen (billiger). *Innerl.* 0,0002—0,002.

Antithyreoidintherapie. Wenn die Basedowsche Krankheit durch Hypersekretion der Schilddrüse entsteht, so könnte die Krankheit vielleicht mit Serum von Tieren bekämpft werden, die nicht Thyreoideaprodukte, sondern nur die (hypothetischen) Antagonisten enthielten. Auf diese Betrachtung gründet sich die Behandlung mit Präparaten, die von schilddrüsenlosen Tieren genommen sind. Solche Präparate sind: *Antithyreoidin Moebius,* Serum von thyreoidektomierten Hammeln mit Zusatz von 0,5% Phenol; *innerl.* 5 ccm jeden zweiten Tag. *Rodagen,* aus der Milch thyreoidektomierter Ziegen bereitet; *innerl.* 1 Teelöffel dreimal tägl. Man kann den Patienten auch einfach täglich $^1/_4$—$^1/_2$ l Milch von den operierten Ziegen trinken lassen. Es wird sowohl über gute wie über negative Erfolge von dieser Therapie berichtet.

Anhang. Andere Organpräparate.

Ungefähr zur selben Zeit, als die ersten Implantationen von Glandula thyreoidea und die ersten Injektionen von Thyreoidasaft beim Menschen vorgenommen wurden, trat Brown-Sequard (1890) mit der Mitteilung hervor, daß er in den Testikeln junger, kräftiger und vollreifer Tiere ein Mittel gefunden habe, das imstande sei, dem alternden Organismus in geistiger wie in körperlicher Hinsicht etwas von der Jugend zurückzugeben und auf alle spezifisch männlichen Eigenschaften zu wirken, d. h. Energie, Ausdauer, Geschlechtstrieb zu steigern und temporäre Wiederkehr der verlorenen Kraft zu bringen. Diese Mitteilungen des berühmten Physiologen erweckten außerordentliches Interesse, bald aber auch Widerspruch und später haben nüchterne Untersuchungen gezeigt, daß der Testikelsaft nicht das gesuchte Lebenselexir ist. Damit ist nicht ausgeschlossen, daß die Testikel, abgesehen von der Erzeugung der für die Fortpflanzung notwendigen Sekrete, auch andere Produkte von physiologischer Bedeutung hervorbringen (vgl. die Folgen der Kastration, der Hodeneinpflanzung bei kastrierten Menschen oder Tieren und die Steinachschen Untersuchungen).

Im Anschluß an die Testikelsafttherapie entwickelte Brown-Sequard die Lehre von der doppelten Sekretion der Drüsen, einer äußeren, die ihren Abfluß durch die Ausführungsgänge findet und deren Rolle meist klar zutage liegt, und einer *inneren Sekretion,* die in geschlossenen Organen vor sich gehen kann und deren Produkte, von dem englischen Physiologen Starling *Hormone* (*ὁρμάω* = ich sporne an) genannt, ins Blut übergehen, wo sie wichtige, oft wenig bekannte Funktionen übernehmen. Auf diese Lehre stützt sich die sogenannte *Opotherapie* (*ὀπός* = Saft), *Hormontherapie* oder *Organtherapie.* Eigentlich geht der Anfang dieser Therapie sehr weit zurück. Uralte Anschauungen, daß bestimmte Wirkungen oder Eigenschaften an bestimmten Organen haften und durch Verzehren dieser Organe erworben werden können, haben sich durch die Zeiten bei allen Volksstämmen erhalten und finden sich bei wilden Völkern in der Sitte, das Herz des gefallenen Feindes zu essen, um damit seinen Mut zu erben, wieder. Nachdem sie während vieler Jahrhunderte von der wissenschaftlichen Medizin aufgegeben worden war, kehrt

die Organtherapie jetzt in rationeller Form zurück, eine Renaissance, der wir in den Schilddrüsenpräparaten, dem Adrenalin der Nebennieren, den Hypophysenpräparaten und vor allem dem Insulin sehr wertvolle Heilmittel verdanken.

Die innere Sekretion gehört jetzt zu den am eifrigsten bearbeiteten Gebieten der Physiologie, und es werden auch viele Versuche einer therapeutischen Verwertung gemacht. Die folgenden sollen genannt werden:

Unter der Voraussetzung, daß auch die *Ovarien* eine innere Sekretion haben, sind verschiedene aus getrockneten Tiereierstöcken bereitete Tabletten usw. gegen klimakterische Beschwerden und Ausfallserscheinungen nach Ovarienexstirpation versucht worden, aber mit unsicheren und schwer kontrollierbaren Resultaten. Durch die von amerikanischen Forschern vor einigen Jahren beschriebene „Brunstreaktion" (Erzeugung vaginaler Veränderungen bei kastrierten Tieren) ist jetzt eine sichere Grundlage geschaffen. Mit Hilfe dieses Leitfadens sind von mehreren Forschern, u. a. Laqueur, Loewe, Zondek, Präparate („Menhormon", „Weibliches Sexualhormon") dargestellt worden, die schon in sehr kleinen Dosen die spezifische Reaktion hervorrufen. Die therapeutische Anwendung befindet sich noch im Versuchsstadium. Von besonderem Interesse ist, daß solche Präparate zugleich „antimaskulin" wirken (Verkleinerung der Hoden usw.).

Nach Zülzer bildet sich während der Verdauung in der Magenschleimhaut ein Hormon, das in der Milz aufgespeichert wird und vermittelst Kochsalzlösung daraus extrahiert werden kann. Das Präparat, das *Hormonal* genannt wird, hat, wie mehrere Beobachter bestätigen, nicht selten die Wirkung, daß eine einzige subkutane Injektion für längere Zeit, z. B. einige Monate, eine normale Abführung in Gang bringt. Es wird auch bei postoperativer Darmlähmung gebraucht. Nach intravenöser Injektion hat man gefährliches Sinken des Blutdrucks beobachtet. *Dosen*: Subkutan oder intramuskulär 20 ccm + 2 Eßlöffel Ol. Ricini.

Koagulen und *Klauden*, beides braune in Wasser lösliche Pulver, sind lokal blutkoagulierende Präparate, das erstere aus Blut, das letztere aus Lungensubstanz hergestellt. Sie werden äußerlich auf Wunden und Schleimhäuten, z. B. Nase, Rachen, Genitalien in 2proz. sterilisierter Lösung angewandt. Innerlich eine Messerspitze oder eine Tablette, in etwas Wasser gelöst, gegen Magenblutung einmal oder mehrmals zu einer Zeit, wo der Magen möglichst wenig Inhalt hat, z. B. gleich nach erfolgtem Erbrechen oder nach Spülung mit eiskaltem Wasser.

Eine unerwartete und sehr wertvolle Gabe ist die von Minot und Murphy im Jahre 1926 eingeführte **Leberbehandlung der perniciösen Anämie.** Soweit man es bis jetzt beurteilen kann, haben wir hier ein spezifisches Mittel gegen eine früher fast unbeeinflußbare Krankheit vor uns. Die Behandlung besteht darin, daß der Patient täglich 200 g kurze Zeit (10 Min.) gekochte Leber erhält, eventuell später sinkende Dosen, z. B. 70 g. Beinahe regelmäßig stellt sich innerhalb 2 Wochen starke subjektive Besserung ein, darauf Vermehrung der Zahl der roten Blutkörperchen, z. B. bis auf 4 Millionen oder darüber. Bei Rezidiven ist die Behandlung von neuem wirksam. Ob definitive Heilung erreicht wird, weiß man noch nicht, und die Natur der Wirkung ist ebenso unbekannt wie die Natur der Krankheit. Man hegt die Vermutung, daß mit der Leber eine für den Aufbau der Erythrocythen notwendige Substanz, ein Hormon oder ein Vitamin, zugeführt wird.

23. Bromide.

Schon wenige Jahre, nachdem Balard in Montpellier das Brom im Wasser des Mittelländischen Meeres entdeckt hatte (1826), wurde das Bromkalium als Arzneimittel in Gebrauch genommen. Wegen der Verwandtschaft des neuen Elementes mit dem Jod setzte man beim Bromkalium ähnliche Wirkungen wie beim Jodkalium voraus und gab es bei Drüsenschwellungen, Syphilis und Struma. Die Erwartung, daß es heilend auf diese Erkrankung wirke, erfüllte sich nicht, dafür offenbarte das Salz jedoch bei Darreichung großer Dosen aufs deutlichste eigenartige narkotische Wirkungen, die ihm später einen Platz unter den wichtigsten Arzneimitteln verschafft haben.

Wirkungen. Die kleinen Bromkaliumdosen von 1—2 g, die in der Therapie oft vorkommen, haben beim gesunden Menschen keine merkliche resorptive Wirkung. Größere Dosen von 4—8 g wirken narkotisch und setzen die Reflexerregbarkeit herab. Es stellt sich ein Gefühl von Ruhe und Erschlaffung ein, Unlust zu geistiger und körperlicher Arbeit, leichte Benommenheit und Neigung zu Schlaf. Direkt hypnotisch, etwa wie Morphin oder Chloral, wirkt Bromkalium nicht; es begünstigt nur den Eintritt des Schlafes, indem es einen Zustand der Abstumpfung schafft, der es verhindert, daß die gewöhnlichen Eindrücke der Außenwelt störend wirken. Nach großen Dosen ist der Schlaf nicht erfrischend, sondern infolge der langsamen Ausscheidung von Benommenheit und Müdigkeit gefolgt. Gaben von 10—15 g erzeugen bei gesunden erwachsenen Versuchsindividuen ein Gefühl von Druck und Wärme im Epigastrium, Salivation und leichtes Übelbefinden, Stirnkopfschmerz, erschwertes Auffassen und Denken, Apathie und Gleichgültigkeit gegen die verschiedensten Eindrücke, aber keinen Schlaf; die Sprache wird langsam und schleppend, Worte und Silben werden verwechselt (Binz).

Alle diese Symptome entspringen aus einer Herabsetzung der Erregbarkeit des **Zentralnervensystems,** speziell des *Gehirns.* Albertoni fand bei Versuchen an Hunden, daß die elektrische Reizung bestimmter Teile der Hirnrinde, die bei normalen Tieren heftige epileptische Anfälle hervorruft, nach mehrwöchentlicher Bromkaliumbehandlung wirkungslos war — ein Experiment, das seine Analogie in der Behandlung der Epilepsie mit Bromkalium findet. Einige Zeit nach dem Weglassen des Bromkaliums — um so später, je länger es gegeben worden war — löste elektrische Reizung wieder Anfälle aus. Eine langdauernde Nachwirkung machte sich am stärksten bei den Tieren geltend, die so lange Bromkalium erhalten hatten, daß sie anfingen, „Saturation“ in Form von etwas unsicheren Bewegungen

und beständiger Schläfrigkeit zu zeigen. Auch die *Reflexerregbarkeit des Rückenmarks* wird bei Tieren herabgesetzt, doch deutlich weniger als die des Gehirns. Die Wirkung auf das Zentralnervensystem äußert sich ferner darin, daß die *Sensibilität der Schleimhäute* aufgehoben oder vermindert wird, am stärksten und frühesten im Rachen und Kehlkopf, die man berühren oder untersuchen kann, ohne daß die gewöhnlichen Reflexbewegungen ausgelöst werden. Dasselbe läßt sich bei Prüfung des Tastsinnes mit dem Weberschen Zirkel für die Haut nachweisen, und nach sehr großen Dosen kann die Sensibilität der Conjunctiva und Cornea so stark herabgesetzt sein, daß Berührung keinen Lidreflex hervorruft.

Andere Wirkungen sind nicht sehr ausgesprochen. Das **Herz** wird von den gewöhnlichen Dosen nicht angegriffen; nur nach besonders großen Einzeldosen, z. B. 10—15 g, wird der Puls langsam, weich und der Rhythmus unregelmäßig, die Temperatur sinkt um 0,5—1,2°.

Vermehrte **Sekretion** von seiten verschiedener Schleimhäute, u. a. der Bronchialschleimhaut, kommt vor, aber nicht in dem Maße wie nach Jodkalium. Die Milchsekretion nimmt ab. Bezüglich der Menstruation liegen wechselnde Angaben vor; nach einigen wird die Blutung spärlicher, nach andern reichlicher und anhaltender. Der **Geschlechtstrieb** wird abgeschwächt; hierzu trägt sowohl die psychische Abstumpfung wie die Herabsetzung der lokalen Reflexe bei.

Die **Diurese** wird durch größere Dosen etwas gesteigert. In manchen Fällen hat man die Phosphatmenge des Urins verringert gefunden und dies mit der herabgesetzten Tätigkeit der an organisch gebundenem Phosphor reichen Gehirnsubstanz in Verbindung gebracht.

Lokale Wirkungen auf Schleimhäute hat Bromkalium nur in seiner Eigenschaft als leichtlösliches, wasseranziehendes Salz. In Substanz oder zu konzentrierter Lösung bewirkt es, wie das gewöhnliche Kochsalz, kardialgische Schmerzen und Aufstoßen, in sehr großen Dosen Erbrechen und Durchfälle, bei gehöriger Verdünnung ist es dagegen indifferent.

Resorption, Verteilung und Ausscheidung. Die Bromide werden vom Verdauungskanal aus ebenso leicht wie Jodkalium resorbiert und kommen ebenso rasch im Urin und Speichel zum Vorschein, aber die vollständige Ausscheidung geht viel langsamer. Nach einer langdauernden Bromkaliumkur vergehen 1—2 Monate oder vielleicht noch mehr, bis der Urin bromfrei ist. (Bei einem Epileptiker, dem Cloetta und Wyß 69 g Bromkalium in 28 Tagen gaben, fanden sich die letzten Bromspuren im Urin 2 Monate nach Abschluß der Behandlung.) Die Ursache für das lange Verbleiben im Organismus

liegt darin, daß Brom Chlor austreibt. So fand Nencki, daß die Magensalzsäure bei einem Hund während Bromkaliumgebrauchs teilweise von Bromwasserstoffsäure ersetzt wurde, und daß der Magensaft zuweilen mehr von der letzteren Säure als von der Salzsäure enthielt. Gibt man einige Wochen gleich große, d. h. äquimolekulare Mengen Bromnatrium und Chlornatrium (2 g NaBr entsprechen ungefähr 1 g NaCl), so wird im Anfang Brom zurückgehalten, aber nach einiger Zeit tritt Gleichgewicht ein, und der Bromgehalt des Körpers hält sich konstant. Sobald die Zufuhr von Brom aufhört, geht die Reaktion wieder zurück, und zwar um so schneller, je mehr Chlornatrium vorhanden ist; bei sparsamer Kochsalzzufuhr verzögert sich dagegen die Bromausscheidung. Nach Ellingers Versuchen mit Bromnatrium erfolgt die Verteilung im Körper so, daß man die größte prozentuale Brommenge im Blut findet. Nach Oppenheimer wird Brom in benzollöslicher Form im Gehirn und andern lipoidreichen Organen abgelagert. Die Ausscheidung geschieht hauptsächlich durch die Nieren, doch hat man auch in vielen andern Sekreten, in den Tränen, im Schweiß, in Aknepusteln, in Milch und im Harn Neugeborener, deren Mütter damit behandelt waren, Brom nachgewiesen.

Vergiftung (Bromismus). *Akute Vergiftungen* sind sehr selten, können aber vorkommen, namentlich wenn bei Nierenkrankheiten die Ausscheidung unvollkommen ist. Größere Bedeutung hat die *chronische Bromkaliumvergiftung*, die man bei Epileptikern nach langem Gebrauch hoher Bromkaliumdosen beobachtet, und die sich entweder allmählich entwickelt oder sich plötzlich, nachdem die Behandlung lange ohne Nachteile ertragen worden ist, einstellt. Als gewöhnlichstes und fast immer frühestes Symptom treten *Hautleiden* auf, speziell „Bromakne“, zerstreute, zuerst auf dem Haarboden und im Gesicht erscheinende Pusteln, Urticaria oder knötchenförmiges Erythem. In malignen Fällen können die Pusteln miteinander verschmelzen und den Ausgangspunkt für Ulzerationen und phlegmonöse Entzündung abgeben. Eine andere Reihe von Vergiftungssymptomen, die sich regelmäßig bei langdauernder energischer Bromkaliumbehandlung einstellen, sind *psychische Schwäche*, eine Weiterentwicklung des oben als Folge einzelner großer Dosen geschilderten Depressionszustandes; Gedächtnisschwäche, Apathie, Stumpfheit; ferner verminderter oder ganz erloschener Geschlechtstrieb, zögernde, stotternde Rede, unsicherer, schleppender Gang, Intentionstremor, aufgehobene Schleimhautreflexe und Somnolenz. Bei vorhandener Bronchitis verdient das Verhalten der Bronchialsekretion besondere Aufmerksamkeit, da der Hustenreflex stark herabgesetzt wird. In den schwersten Fällen kommt es zu Anämie, Abmagerung und

Diarrhöen („Bromkachexie"). Tödlicher Ausgang und Zeichen von Herzschwäche, typhusähnlichen Darmkatarrhen oder Bronchopneumonie ist selten. In der Regel verschwinden die Vergiftungssymptome, wenn die Brombehandlung ausgesetzt wird oder die Dosen unter gleichzeitiger Kochsalzzufuhr verkleinert werden, aber die Erfahrung hat gelehrt, daß die geschwächten Patienten eine Zeitlang geringe Widerstandskraft gegen interkurrente Krankheiten besitzen.

Bromnatrium (mit 77 % Brom) und **Bromkalium** (mit 66 % Brom) haben in praxi die gleichen sedativen Wirkungen und erzeugen bei dauerndem Gebrauch dieselben Vergiftungssymptome. **Bromammonium** (mit 81,7 % Brom) gilt für das kräftigstwirkende unter den Alkalibromiden, ist dabei aber das wenigst beständige. Es gibt am leichtesten freies Brom ab, färbt sich schon beim Liegen an der Luft gelb und veranlaßt daher öfters dyspeptische Symptome und Vergiftung.

Therapeutische Anwendung. Bromkalium wurde zuerst im Jahre 1853 von dem englischen Arzte Locock gegen *Epilepsie* empfohlen und damit ein Umschwung in der Behandlung dieser früher fast intraktabeln Krankheit geschaffen. Die große Mehrzahl der Epileptiker — 90—95 % — wird von Bromkuren so beeinflußt, daß die Anfälle entweder vollständig aufhören oder jedenfalls seltner und milder werden, und daß sie sich auch noch einige Zeit nach Aufhören der Behandlung in längeren Pausen als früher einstellen. Definitive Heilung ist eine Ausnahme, ebenso das Ausbleiben jedes günstigen Einflusses. Die antiepileptische Wirkung tritt erst gleichzeitig mit beginnenden Intoxikationssymptomen auf, die andeuten, daß der Organismus mit Brom „gesättigt" ist, d. h. daß eine gewisse Menge aufgespeichert ist. Dies geht anfangs rasch — von 80 g KBr schied ein Patient in 8 Tagen 41 g aus und behielt den Rest im Körper —, später langsamer, bis Ein- und Ausfuhr sich die Wage halten. Bei gleichbleibender Bromnatrium- und Kochsalzzufuhr vollzog sich die Speicherung in der Weise, daß Ausfuhr und Zufuhr von Bromid nach ungefähr 16 Tagen sich in ein annäherndes Gleichgewicht setzten (Markwalder). Der notwendige Sättigungsgrad variiert in jedem Falle, und die richtigen Dosen müssen daher für jeden Patienten experimentell bestimmt werden. Man bedient sich dazu eines bestimmten Schemas, von dem jedoch häufig Abweichungen, die durch individuelle Verhältnisse bedingt sind, nötig sind. Gewöhnlich gibt man in der 1. Woche 3 g täglich, in der 2. Woche 4 g täglich usw., jede Woche um 1 g täglich steigend, bis man in der 8. Woche 10 g täglich erreicht hat. Ist es nötig und wird die Behandlung gut vertragen, so fährt man fort, bis in der 13. Woche täglich 15 g erreicht

sind — höhere Dosen braucht man selten — und geht darauf in derselben Weise wieder zurück. Kommen die Anfälle wieder, so beginnt man von neuem.

Zeigt es sich, daß geringere Quantitäten, z. B. 5—6 g täglich, die Anfälle in Schach halten, so bleibt man bei dieser oder einer wenig höheren Tagesdosis stehen und kann monatelang damit fortfahren. Das Prinzip ist also, daß man den Patienten genügend mit Brom gesättigt erhält. Da die Aufspeicherung, wie oben erörtert ist, in der Weise vor sich geht, daß das Chlornatrium des Körpers teilweise durch Bromnatrium ersetzt wird, so verstärkt man die Wirkung, wenn man für sparsame Kochsalzzufuhr sorgt. Man wird dabei sehr oft die Erfahrung machen, daß man mit den Bromdosen, die man ohne Regelung der Kochsalzzufuhr des Patienten vergebens angewandt hat, die günstigste Wirkung erreicht. Die Intensität der Behandlung richtet sich nach der Art, wie der Patient reagiert, und nach der Schwere der Krankheit. Auch in den seltenen Fällen, wo es nach einer einzigen Kur scheint, als sei die Krankheit geheilt, wird die Behandlung in den nächstfolgenden Jahren noch einigemal wiederholt, um Rückfällen vorzubeugen. Sollten ernstere Symptome von Bromismus auftreten, so setzt man die Dosen schleunigst herab, aber ein plötzliches Aufhören ist soweit als möglich zu vermeiden, da es dann rascher zu Rezidiven kommt. Leichtere Intoleranzsymptome, z. B. zerstreute Aknepusteln, machen ein Abbrechen der Kur nicht notwendig. Bei älteren und schlecht genährten Individuen können schon Tagesdosen von 4—6 g so starke Depressionssymptome hervorrufen, daß die Behandlung nicht fortgesetzt werden kann.

Chorea minor und *Krämpfe bei Kindern* auf rachitischer oder unbekannter Basis werden oft günstig durch Bromkalium beeinflußt, dagegen erfordern traumatischer Tetanus, Strychninvergiftung und Eklampsie kräftigere Mittel, z. B. Chloralhydrat. Bei *Keuchhusten* mildert Bromkalium die Heftigkeit der Anfälle, ohne die Dauer der Krankheit abzukürzen. Bei *Basedowscher Krankheit* werden Palpitationen usw. gut gelindert.

Besonders häufig werden die Bromalkalien bei *Neurasthenie oder Nervosität* gegen die verschiedensten Exzitationssymptome und gegen *Schlaflosigkeit* verordnet und sind bei diesen Zuständen sehr wertvoll. Sie wirken, wie schon gesagt, nicht direkt hypnotisch, sondern beruhigend, so daß der Eintritt des natürlichen Schlafes begünstigt wird. Nach den Untersuchungen der Kraepelinschen Schule scheint es, als dämpften sie in beinahe spezifischer Weise Unlustgefühle, Verstimmungen und die daraus entstehende psychische Überempfindlichkeit. Bei *Melancholie* gelingt es nach den Beobachtungen von

Ulrich durch 3—5 g Bromnatrium pro Tag und kochsalzarmer Kost, einen Zustand von Euphorie und schließlich Heilung zu erzielen.

Gegen hartnäckiges *Erbrechen*, sogar gegen *Hyperemesis gravidarum* sind größere Bromkaliumdosen zuweilen nützlich, ebenso bleibt die *Seekrankheit* nicht selten aus, wenn vor Beginn der Reise einige Tage hintereinander 4—5 g pro die genommen werden.

Bei *Bromkaliumvergiftung* läßt man den Patienten Kochsalzwässer zur Beförderung der Ausscheidung gebrauchen. Die Bromakne schwindet bald, schwere Hautaffektionen und psychische Symptome langsam.

Mehrere neue Brompräparate, die unten angeführt sind, entsprechen den im vorigen Kapitel besprochenen Jodfettsäuren oder bezwecken entweder, eine mehr anhaltende Wirkung auszuüben oder Epilepsie, Neurasthenie usw. mit geringeren Brommengen als den in den Bromalkalien enthaltenen zu beeinflussen. Von all diesen Präparaten gilt, daß man sie bei leichteren Fällen versuchen kann, bei schweren Fällen ist man auch jetzt noch auf Bromkalium oder Bromnatrium angewiesen.

Präparate und Dosen.

Kalium bromatum, Bromkalium, KBr. Farblose, sehr leicht in Wasser lösliche Würfel von mildem, salzartigem Geschmack. *Innerl.* bei „Nervosität" 1,0 dreimal tägl., häufig mit Valeriana: Kal. bromat. 20,0, Infus. Valerian. 300,0 dreimal tägl. ein Eßlöffel. Bei Epilepsie in Lösung 20,0:300,0, in der ersten Woche 1 Eßlöffel dreimal tägl. nach dem Essen, in der zweiten Woche 4 Eßlöffel usw., später konzentriertere Lösungen, die in Wasser zu nehmen sind, um die Magenschleimhaut zu schonen. Für Säuglinge 0,25—0,5 pro dosi, für ältere Kinder (5—12 Jahre) bis 3,0—5,0 tägl.

Natrium bromatum, Bromnatrium, NaBr. Weißes, kristallinisches, leicht lösliches Pulver. *Innerl.* wie Bromkalium.

Ammonium bromatum, Bromammonium, NH_4Br. Weißes, kristallinisches, leicht lösliches Pulver. *Innerl.* in Dosen wie Bromkalium.

Calcium bromatum, Calciumbromid, $CaBr_2$. Seidenglänzende Nadeln oder weiße amorphe Massen, sehr leicht löslich in Wasser mit bitterem Geschmack. Beabsichtigt die Wirkungen von Calcium (siehe S. 388) und Brom auf das Nervensystem zu vereinigen und wird bei Tetanie und Laryngospasmus bei Kindern empfohlen. *Innerl.* 2,0 tägl.

Sedobrolum, wasserlösliche Würfel. 1 Würfel, der 1,1 NaBr., 0,1 NaCl und 0,8 pflanzlicher Extraktivstoffe enthält, gibt, in 100,0 Wasser aufgelöst, eine bouillonartig schmeckende Suppe. Natürlich viel teurer als NaBr und KBr, die in allen gewöhnlichen Fällen vorzuziehen sind.

Bromipinum, gelbes Öl, 10% und 33,3% Brom enthaltend. *Innerl.* bei Epilepsie tägl. 3—8 Teelöffel 10proz. Bromipin (1 Teelöffel = 0,5 KBr), von dem stärkeren Präparat entsprechend kleinere Dosen. Es wird resorbiert und als Bromfett in den Muskeln, der Leber, dem Knochenmark und dem subkutanen Gewebe abgelagert, wo es nach und nach gespalten wird. Da dies nur langsam vor sich geht, wird das Brom wahrscheinlich längere Zeit im Organismus zurückgehalten, als wenn es an Alkalimetalle gebunden gegeben wird.

Sabrominum, dibrombehensaures Calcium, dem Sajodin analoges Präparat; die Wirkung soll nicht so rasch eintreten, aber protrahierter sein als die des Bromkalium. *Innerl.* 1,0—2,0 dreimal tägl. nach dem Essen.

Bromalinum, Hexamethylentetraminbromäthylat, ca. 30% Brom. Weiße, leicht lösliche Blättchen. *Innerl.* 2,0—4,0 mehrmals täglich.

Bromocollum, Bromtanninverbindung mit etwa 20% Brom; feines, braunes, in heißem Wasser lösliches Pulver. *Innerl.* bei Epilepsie 2,0—5,0 pro dosi, *äußerl.* als 10—20proz. Salbe oder 10proz. Lösung gegen Hautjucken.

24. Gruppe des Sauerstoffs (Oxydationsmittel).

Der reine Sauerstoff unterscheidet sich in seiner Wirkung auf die Atmung nur wenig von der Luft. Bei der gewöhnlichen Atmung wird nahezu alles Hämoglobin, das die Lunge passiert, gesättigt, und mehr Sauerstoff vermag der Blutfarbstoff sich nicht anzueignen, da die Aufnahme eine chemische Reaktion ist, die nach bestimmten Mengenverhältnissen vor sich geht. Nur die kleine Quantität, die nicht chemisch gebunden, sondern im Blut gelöst ist, ist direkt vom Druck abhängig und wird also etwas zunehmen, wenn die Atmung in einer Sauerstoffatmosphäre anstatt in der Luft, wo der Sauerstoff nur einen Partiardruck ausübt, vor sich geht. Dieser kleine Zuwachs ist indessen, da der Sauerstoff nur wenig im Wasser (Blutserum) löslich ist, so unbedeutend, daß die Sauerstoffmenge des Blutes in keinem nennenswerten Grade durch Sauerstoffinhalationen erhöht werden kann. Nachdem dies auch durch Tierexperimente bestätigt worden ist, kann man die früher oft gemachten Versuche, Krankheiten, bei denen man eine Verminderung der Oxydation vermutete, mit Sauerstoffeinatmung zu behandeln, als erledigt betrachten.

Anders liegen die Verhältnisse bei pathologischen Zuständen, wo das Hämoglobin des Blutes nicht mit Sauerstoff gesättigt wird und gleichzeitig Kohlensäure in abnormer Menge aufgehäuft wird. Dies kann stattfinden, wenn die eingeatmete Luftmenge durch Infiltration oder Kompression der Lungen vermindert wird, oder bei Behinderung der Respirationsbewegungen. Bei solchen Zuständen, z. B. bei Pneumonie, bringen Sauerstoffinhalationen oft Cyanose und *Dyspnoe* zum Schwinden, die angestrengte Atmung beruhigt sich, und der Patient findet eine Linderung, die er außerordentlich hoch schätzt, auch wenn sie die Zeit der Inhalation nicht lange überdauert. Die gleiche Linderung wird bei Dyspnoe im Verlauf von *Herzkrankheiten* erzielt. Bei *Kohlenoxydvergiftung* ist Sauerstoffinhalation nützlich, da das Kohlenoxydhämoglobin leichter dissoziiert und das Blut um so rascher gereinigt wird, je sauerstoffreicher die Luft in den Lungen-

alveolen ist. Auch bei ernster *Morphinvergiftung* und bei *Gasvergiftung* ist Sauerstoffbehandlung angezeigt (im Krieg angewandt).

Der Luftsauerstoff besteht aus Molekülen von der Formel O_2. In diesem Zustand ist er verhältnismäßig träge und wirkt bei gewöhnlicher Temperatur nicht besonders stark oxydierend, da das Molekül $O = O$ sich wie eine Verbindung verhält, deren beide Atome sich gegenseitig binden. Viele andere Verbindungen geben leichter Sauerstoff in „aktiver Form" (Atome) ab. Dieser aktive Sauerstoff läßt sich nicht ansammeln oder aufheben, da er sofort in O_2 übergeht; man stellt sich vor, daß er nur im Augenblick des Entstehens, „in statu nascendi" existiert, aber in diesem Zustande wirkt er sehr energisch und oxydiert viele Körper, die von dem molekularen Sauerstoff nicht angegriffen werden. Eine Anzahl solcher Verbindungen, die sogenannten Oxydationsmittel, werden in der Medizin benutzt und sollen unten besprochen werden.

Kaliumpermanganat.

Kaliumpermanganat oder *übermangansaures Kalium*, $KMnO_4$, wirkt nicht als ganzes Molekül antiseptisch, sondern infolge seiner Eigenschaft, an organische Substanzen sehr leicht Sauerstoff abzugeben. Dabei wird es selbst zu Manganoxyden reduziert, die als brauner Niederschlag ausgeschieden werden (braune Flecken in der Haut). Da Kaliumpermanganat augenblicklich von Eiweiß reduziert wird, kann es nicht in die Tiefe dringen, sondern wirkt nur oberflächlich. Sehr unbeständige organische Stoffe, wie übelriechende Fäulnisprodukte, werden zuerst oxydiert; oft wirkt Kaliumpermanganat daher mehr desodorierend als eigentlich antiseptisch. Konzentrierte Lösungen (auf Schleimhäuten schon 1 proz. Lösungen) wirken auf epithelentblößten Stellen ätzend; es bildet sich unter bedeutenden Schmerzen ein oberflächlicher schwarzer Ätzschorf. Die gesunde Haut wird dagegen nicht angegriffen. Vom Verdauungskanal aus wird Kaliumpermanganat nicht resorbiert und scheint nur, sofern es Ätzung hervorruft, giftig zu sein.

Das übermangansaure Kalium wird zu desodorierenden und desinfizierenden Waschungen von *unreinen, übelriechenden Wunden*, als Mundwasser bei *Foetor oris*, als Schnupfpulver bei *Ozaena*, gegen *Fußschweiß* und zu Spülungen bei *Fluor albus* benutzt. Bei *Gonorrhöe* wirken Injektionen mit verdünnten Lösungen häufig günstig. Als Antidot wird Kaliumpermanganat bei *Phosphor-* (Oxydation), *Blausäure-* und *Cyankaliumvergiftung* (Bildung von cyansaurem Kalium) und bei Vergiftungen mit *Opium* und *Morphin*, die rasch zu ungiftigen Produkten oxydiert werden, gegeben; Strychnin wird zu langsam ver-

ändert. Ein Nutzen ist natürlich nur zu erwarten, wenn die Gifte sich noch im Magen befinden, nicht wenn sie schon resorbiert sind. Bei *Schlangenbiß* sind rasch ins Werk gesetzte Injektionen rings um die Bißstelle wirksam; auch hier wird nur auf das Gift, das unmittelbar mit dem Oxydationsmittel in Berührung kommt, ein Einfluß ausgeübt, nicht auf das resorbierte.

Wasserstoffsuperoxyd H_2O_2.

Wasserstoffsuperoxyd ist in der Atmosphäre vorhanden, namentlich nach Gewitter und starken Niederschlägen, findet sich beinahe immer im Regen und Schnee, doch nur in einer Menge von 0,04—1 mg pro Kilo Luft, und entsteht bei vielen Oxydationsprozessen, wenn Wasser zugegen ist. Es zerfällt außerordentlich leicht in Wasser und Sauerstoff. Hervorgerufen wird die Spaltung durch viele anorganische, wie Fermente wirkende Körper, z. B. fein verteiltes Platin, Gold, Silber usw., scheinbar ohne daß sich diese dabei verändern („Katalyse", „Kontaktwirkung") und ebenso durch die verschiedensten, Enzyme enthaltenden organischen Substanzen (Eiter, Blut, Infusorien, Bakterien, Hefe usw.), die augenblicklich eine wässerige Lösung von Wasserstoffsuperoxyd zum Aufschäumen (infolge der Sauerstoffentwicklung) bringen. Der naszierende Sauerstoff macht das Wasserstoffsuperoxyd zu einem Antiseptikum, das sich fast mit dem Sublimat messen kann. Trotz seiner kräftigen Wirkung wird es doch in der Chirurgie nicht viel angewandt; die Wirkung dauert nur die wenigen Augenblicke, in denen der Sauerstoff in aktiver Form zugegen ist, und endlich ist es eine notwendige Bedingung, daß das entwickelte Gas freien Abzug hat. Injiziert man einem Versuchstier Wasserstoffsuperoxyd ins Blut, so kommt es infolge der Sauerstoffentwicklung zu Gasembolien und sofortigem Tod. Ein plötzlicher, bei Ausspülung eines Empyems mit Wasserstoffsuperoxyd erfolgter Todesfall spricht dafür, daß dasselbe sich auch bei Anwendung in geschlossenen Hohlräumen ereignen kann (im genannten Fall fand man Gasblasen in Hirnarterien). In andern Fällen hat man offenbar aus der gleichen Ursache Hemiplegie gesehen. Wasserstoffsuperoxyd darf auch nicht in die Gewebe, z. B. subkutan, injiziert werden, da die explosive Gasentwicklung Gangrän bewirken kann. Dagegen ist es ganz zweckmäßig als *Mund-* und *Gurgelwasser*, zu Umschlägen auf *gangränöse* oder *stinkende Wunden* und als Desodorans bei *übelriechendem Ausfluß*, z. B. auf Tampons bei *Carcinoma uteri*. In der Technik wird es viel als Bleichmittel gebraucht. Mit Harnstoff gibt Wasserstoffsuperoxyd eine feste, kristallinische Verbindung, die 35 % H_2O_2 enthält und in Pulver- oder Stäbchenform zur Behandlung von Fisteln und Wunden benutzt wird.

Wasserstoffsuperoxyd ist als Konservierungsmittel für Milch vorgeschlagen, aber wieder verworfen worden. Man erreicht, daß die Milch sich selbst in der Sommerwärme eine Zeitlang hält, ohne sauer zu werden, aber gleichzeitig werden ihre natürlichen Enzyme vernichtet, und auch Vitamine, die von großer Bedeutung sind.

Ozon.

In der Atmosphäre kommt außer O_2 noch eine polymere Form des Sauerstoffs, O_3, wegen ihres Geruches *Ozon* genannt, vor. Ozon bildet sich ungefähr unter denselben Bedingungen wie Wasserstoffsuperoxyd. Es ist das stärkste von allen Oxydationsmitteln, gibt noch leichter O ab als Wasserstoffsuperoxyd und geht dabei in gewöhnlichen Sauerstoff über. Es oxydiert bei gewöhnlicher Temperatur viele Körper, die vom gewöhnlichen Sauerstoff erst bei Erhitzung angegriffen werden, und reizt bei Einatmung die Schleimhaut der Luftwege. In medizinischer Hinsicht hat Ozon wenig Interesse. Die „ozonreiche Luft" der Kurorte, die jedes Jahr angepriesen wird, existiert nicht. Die Spuren — höchstens einige Milligramm in 50000 l Luft —, die vorhanden sein können, sind ohne Bedeutung, und auch wenn die Luft wirklich ozonreich wäre, würde das keine Sauerstoffbereicherung des Blutes zur Folge haben. Eine mehr oder minder starke Ozonreaktion hat nur die indirekte Bedeutung, daß sie bis zu einem gewissen Grade als Indikator für die Reinheit der Luft dienen kann. Enthält die Luft viele oxydable Substanzen, so verbrauchen diese das Ozon, das darum in größeren Städten verschwindet. Das als Antiseptikum angepriesene „Ozonwasser" ist ebenfalls eine Illusion, denn Ozon ist fast unlöslich in Wasser und geht darin bald in gewöhnlichen Sauerstoff über.

Präparate.

Kalium permanganicum, übermangansaures Kalium, Kaliumpermanganat, $KMnO_4$. Dunkelviolette, stahlblau glänzende Prismen, in 16 Teilen Wasser löslich. *Äußerl.* zu Waschungen und zur Desinfektion $^1/_{10}$—1proz. Lösung; die braunen Flecken lassen sich mit verdünnten Säuren, z. B. Essig, entfernen. Auf Schleimhäuten immer sehr dünne Lösungen, zur Magenspülung bei Vergiftungen 1:1000 bis 1:500, in der Urethra 1:4000 bis 1:1000, als Mundwasser 1 Teelöffel einer 1proz. Lösung auf 1 Glas Wasser.

Hydrogenium peroxydatum solutum, 3proz. wässerige Lösung von Wasserstoffsuperoxyd; 1 Vol. entwickelt 10 Vol. Sauerstoff. *Innerl.* bei *Hyperacidität und Magengärung* 1 Teelöffel dreimal tägl. mit Wasser verdünnt. *Äußerl.* als Antiseptikum unverdünnt oder mit Wasser gemischt. 1—2 Teelöffel auf ein Glas Wasser als Mund- und Gurgelwasser. *Hydrogenium peroxydatum solutum concentratum,* 30% H_2O_2. *Äußerlich* mit 50—100 Teilen Wasser verdünnt. *Perhydrol* ist ein in der chemischen Fabrik von Merck hergestelltes Präparat, ebenfalls 30% H_2O_2 enthaltend. *Pergenolum,* ein aus Natriumperborat und

Natriumbitartrat bestehendes Gemisch, liefert bei Lösung in Wasser Wasserstoffsuperoxyd ($NaBO_3 + H_2O = NaBO_2 + H_2O_2$) und Borsäure. *Äußerl.* 1,0 auf ein Glas Wasser als Mund- und Gurgelwasser bei *Stomatitis, Angina* u. dgl. In Substanz oder konzentrierter Lösung bei Fluor albus. *Perhydrit, Ortizon* und *Hyperol* sind Verbindungen von Harnstoff- und Wasserstoffsuperoxyd. Pulver und Stäbchen. Anwendung s. oben.

Zincum peroxydatum, Zinksuperoxyd, Ektogan, ZnO_2, gelbes unlösliches Pulver; *äußerl.* als sauerstoffabgebendes Antiseptikum, als Streupulver oder in Salbenform. *Magnesium peroxydatum*, Magnesiumsuperoxyd, Hopogan, MgO_2, weißes, unlösliches Pulver. Entwickelt in Berührung mit Säuren (im Magen) Sauerstoff und ist *innerl.* bei *Superaciditätsbeschwerden* und als Antiseptikum bei *Diarrhöe* versucht worden; 0,25 3—4mal tägl. in Pastillen oder Kapseln.

Anhang. Tierkohle.

Mischt man eine Suspension fein verteilter Körper, z. B. Bolus, Talk oder Kohle, mit Lösungen von Salzen, Farbstoffen, Alkaloiden, Kolloiden oder mit andern feinen Suspensionen, so entsteht auf der Oberfläche all der kleinen Partikeln eine Grenzschicht, wo die Konzentration größer ist als in dem umgebenden Medium. Diese physikalische Fixierung, die nach Du Bois-Reymond als *Adsorption* bezeichnet wird, ist eine Oberflächenwirkung und daher besonders groß, wenn die Oberfläche sehr groß ist (also die Partikel sehr klein sind) oder wenn sie durch Porosität vergrößert wird (Tierkohle). Die Adsorption kann sehr fest sein; wenn man z. B. eine Eiweißlösung mit Kohle schüttelt, so belädt sich die Kohle reichlich mit Eiweiß, gibt aber das Eiweiß nicht an Wasser ab. Obgleich die Adsorption ein rein physikalischer Prozeß ist, kann sie doch von chemischen Veränderungen begleitet sein. Viele Salze werden so dissoziiert, daß das Filtrat freie Säure enthält, während ein Teil der Base zurückgehalten wird. So wird aus einer Kupfersulfatlösung mehr Cu wie SO_4 adsorbiert; läßt man Jodkalium durch ein Kohlenfilter gehen, so wird Jod zurückgehalten usw. In vielen Fällen vermittelt der in den Poren angehäufte Sauerstoff auch Oxydationen, z. B. wird Schwefelwasserstoff zu schwefliger Säure oxydiert und Oxalsäure verbrennt schon bei 32° zu Kohlensäure und Wasser. Kohle kann daher, obgleich sie von Natur nicht sauerstoffhaltig ist, als Sauerstoffträger fungieren und daher mit einem gewissen Recht zu den Oxydationsmitteln gerechnet werden. Trockene, frisch ausgeglühte Kohle hat gleich dem Platinschwamm und andern porösen Körpern die Eigenschaft, auch andere Gase in großer Menge zu adsorbieren und in ihren Poren zu verdichten. So vermag 1 Volum Kohle 55 Vol. Kohlensäure und 90 Vol. Ammoniakgas aufzunehmen. Faulendes Wasser verliert Geruch und Geschmack, wenn es ein Kohlenfilter passiert.

Wegen ihres Vermögens, Farbstoffe, kolloide Verunreinigungen u. dgl. zurückzuhalten, hat Kohle lange Zeit in der chemischen Industrie bei Reinigungsprozessen viel Anwendung gefunden. In der Medizin wurde vor der modernen Wundbehandlung Holzkohle als desodorierendes Mittel bei *stark sezernierenden, übelriechenden Wunden* angewandt. Innerlich wurde sie gegen *Meteorismus* gegeben, jedoch mit zweifelhaftem Nutzen, da das Vermögen, Gase zu adsorbieren, geschwächt wird, wenn die Kohle feucht wird. In der letzten Zeit hat die interne Kohlebehandlung neues Terrain gewonnen durch eingehende Untersuchungen von Wiechowski, der gezeigt hat, daß gut zubereitete Tierkohle sich durch ein weit größeres Adsorptionsvermögen auszeichnet als die bisher gebrauchte Holzkohle, und in vielen Fällen vortreffliche Dienste leisten kann. Bei experimentellen *Vergiftungen* bei Tieren (Phenol-, Strychnin-, Phosphor-, Pilzvergiftungen) fand man, daß Vergiftungssymptome ausblieben oder nur in leichtem Grade auftraten, wenn Tierkohle gegeben wurde, und spätere klinische Erfahrungen bestätigten den Nutzen der Behandlung. Doch muß daran erinnert werden, daß der Entgiftungsvorgang nur in einer hochgradigen Verzögerung der Resorption besteht und daß das Gift während der langdauernden Passage durch den Darm wieder frei werden kann; man gibt daher auch ein Abführmittel, am besten die laxierenden Salze oder Bitterwässer. Es wird auch über sehr gute Resultate bei *Sommerdiarrhöen, Brechdurchfällen kleiner Kinder, Ruhr* und selbst bei *Cholera* berichtet. Die Wirkung beruht wahrscheinlich teilweise darauf, daß die Mikroorganismen an die Kohle fixiert werden, teils darauf, daß die kolloiden Bakteriengifte noch besser gebunden werden als die gewöhnlichen kristalloiden Gifte (Alkaloide, Metallsalze usw.). Versuche von Wiechowski und Starkenstein mit Diphtherietoxin ergaben, daß selbst Zufuhr der mehrhundertfach tödlichen Dosis an Tierkohle gebunden keinerlei Vergiftungssymptome hervorruft.

Präparate.

Carbo animalis purissimus, innerl. eßlöffelweise in wäßriger Suspension. *Toxodesmin*, besteht aus 5 Teilen geprüfter Tierkohle, $1^1/_2$ Teilen Glaubersalz und $2^1/_2$ Teilen Bittersalz. Im Handel in Päckchen zu 5 g.

Carbo ligni pulveratus, Holzkohle. Leichtes, schwarzes Pulver, aus dem Holz von Laubbäumen bereitet. *Innerl.* ein Teelöffel bis Kinderlöffel.

Bolus alba, Argilla, weißer Ton, entsteht durch Verwitterung von Feldspat und besteht hauptsächlich aus Aluminiumsilikat. Weißliches Pulver, das sich fettig anfühlt und wie der gewöhnliche Lehm mit Wasser eine plastische Masse (Pillenkonstituens) gibt. Wirkt als feines Pulver deckend, adstringierend und absorbierend und wird in neuester Zeit *äußerl.* zu Umschlägen bei Rheumatismus u. dgl. verwendet, ferner nach sorgfältiger Sterilisation (Tetanusinfektion)

als adstringierendes Wundmittel, in der Vagina bei Fluor albus. *Innerl.* in großen Dosen (50—100 g in Wasser verrührt) bei Diarrhöe, Ruhr und Cholera.

Auch *Talcum* oder Talk, ein Magnesiumsilikat, bildet ein feines, fettiges Pulver; es wird zur Konspergierung von Pillen und als indifferentes Streupulver *äußerl.* bei Exkoriationen u. dgl. benutzt.

25. Phosphor.

Phosphor kommt in zwei Formen vor, nämlich als der *gewöhnliche gelbe* oder *weiße*, flüchtige, im Dunkeln leuchtende *Phosphor*, der sehr giftig ist, und als *roter* sogenannter *amorpher Phosphor*, der unwirksam ist. Dieser auffallende Unterschied zwischen den beiden Modifikationen desselben Grundstoffs hat seine Ursache darin, daß der rote Phosphor weder flüchtig noch löslich ist und also der zur Wirksamkeit notwendigen Bedingungen ermangelt.

Wirkung kleiner Phosphormengen. Die wichtigste, sicher beobachtete Wirkung minimaler, lange Zeit hindurch genommener Phosphormengen ist ein eigentümlicher, von Wegner sehr genau studierter Einfluß auf das Wachstum der **Knochensubstanz**: er wird definiert als ein von Phosphor ausgeübter „*formativer Reiz für das osteogene Gewebe*". Die Wirkung läßt sich am besten bei jungen, noch nicht ausgewachsenen Tieren verfolgen. Gibt man z. B. jungen Kaninchen einige Wochen lang $^1/_{10}$—$^1/_5$ mg Phosphor täglich, so bildet sich, speziell in den langen Röhrenknochen, kompakte Knochensubstanz auf Kosten des spongiösen Gewebes. Von den Epiphysenlinien aus entwickelt sich statt des gewöhnlichen porösen mit rotem Mark erfüllten Knochengewebes nur dichte, harte Substanz von derselben Beschaffenheit, wie sie normalerweise die äußere Schale der Diaphysen bildet. Auch der vom Periost neugebildete Knochen ist dichter als normal und besitzt wenig entwickelte Haverssche Kanäle. Gleichzeitig mit diesem Zuwachs vollzieht sich die physiologische Resorption von früher an den Epiphysenlinien abgesetztem spongiösem Gewebe, so daß die Markhöhle länger wird, und schließlich besteht der ganze Röhrenknochen fast nur aus kompakter Substanz. Nach Kochmanns Analysen nimmt die prozentuale Kalkmenge der Knochensubstanz zu. Die mikroskopische Untersuchung zeigt, abgesehen von dem engen Lumen der Knochenkanäle und einer entsprechend eingeschränkten Gefäßentwicklung, ein normales Bild. Bei vollentwickelten Tieren ist die Wirkung weniger ausgeprägt, doch nimmt auch hier die kompakte Knochenmasse unverhältnismäßig stark zu, die Lamellen des spongiösen Gewebes werden dicker, und bei Vögeln kann die Markhöhle sogar ganz schwinden, so daß einzelne dünne Röhrenknochen

sich in solide Knochensäulen verwandeln. Außer diesen Veränderungen wird als Folge langanhaltenden Gebrauchs kleiner Phosphordosen *Proliferation des interstitiellen Bindegewebes* in der Magenschleimhaut, der Leber und den Nieren beschrieben.

Gerade so wie das tierische reagiert das menschliche Knochengewebe auf Phosphor. Der sogenannten **Phosphornekrose** liegt der gleiche Prozeß zugrunde. Sind entblößte Stellen des Alveolarrandes lange Zeit der dauernden Einwirkung von Phosphordämpfen ausgesetzt (in Streichholzfabriken), so entsteht eine ossifizierende Periostitis. Es bilden sich außen auf dem Alveolarrand zunächst poröse, später harte und kompakte Auflagerungen. Als sekundäre Affektion

Fig. 36 u. 37. Durchschnitt des Humerus vom Kalb, links normal, rechts nach 8wöchentlicher Fütterung mit kleinen Dosen Phosphor. Die weiße Zone (= kompakte Knochensubstanz) ist nach Phosphorfütterung viel breiter. Schematisch nach Wegner.

tritt Suppuration und Periostablösung hinzu, veranlaßt durch Infektion, wozu die reiche Bakterienflora der Mundhöhle genug Gelegenheit bietet. Das Resultat ist eine Nekrose der alten Knochensubstanz, die nach kürzerer und längerer Zeit entweder in kleine Stücke zerfällt oder zu einem zusammenhängenden Sequester wird, während die neugebildeten Osteophyten als Sequesterkapsel fungieren. Nur selten kommt es in diesem Stadium zur Spontanheilung. In den meisten Fällen entwickeln sich neue sekundäre Nekrosen, auch die Sequesterkapsel geht zugrunde, und wenn nicht beizeiten eine operative Behandlung eingreift, können große Teile des Ober- und Unterkiefers, meist des letzteren, verlorengehen. Am häufigsten scheinen kariöse Zähne den Phosphordämpfen einen Zugang zu öffnen, aber auch bei Individuen mit gesunden Zähnen kann der bei vernachlässigter Mundpflege abgesetzte Zahnstein das Zahnfleisch zurückschieben und den

Alveolarrand entblößen. Die Nekrose ist also keine eigentliche Phosphorwirkung, sondern tritt erst auf, wenn Eiterbakterien, oder oft Tuberkelbazillen, hinzukommen; der Phosphor allein ruft nur ossifizierende Periostitis hervor.

Wirkung großer Phosphordosen. — Die **akute Phosphorvergiftung** ist dadurch charakterisiert, daß sie gewöhnlich in zwei deutlich getrennte Abschnitte zerfällt: erstens die lokale Wirkung des Giftes im Magen und dann — nach einer beinahe symptomfreien Zwischenperiode — die Folgen der Resorption.

Die Anfangssymptome sind nicht sehr heftig. Gewöhnlich tritt nach Dosen von einigen Zentigramm Phosphor erst nach 1—2 oder mehr Stunden ein leichtes, allmählich zunehmendes Gefühl von Wärme und Unbehagen im Epigastrium auf, dazu gesellen sich später mäßige *Schmerzen*, häufiges Aufstoßen und schließlich *Erbrechen* von Mageninhalt, der nach Knoblauch riecht und im Dunkeln leuchtet; blutigschleimige Durchfälle können vorkommen, aber oft fehlt jedes Zeichen einer stärkeren Darmreizung.

Hat das Erbrechen den Magen genügend entleert oder ist beizeiten eine Magenspülung vorgenommen worden, so kann sich das Ganze auf diese Initialsymptome beschränken. Meist kommt es jedoch anders. Nach einigen Tagen trügerischer Besserung — seltener halten die gastrointestinalen Symptome ununterbrochen an — tritt am 2. und 3. Tage der Vergiftung der pathognostische *Ikterus* auf. Haut und Sklera nehmen eine intensiv gelbe Färbung an, der Urin ist von Gallenfarbstoff dunkel gefärbt, die Leber ist empfindlich und nimmt rasch an Umfang zu, so daß die Leberdämpfung von Tag zu Tag größer wird; Leibschmerzen und anhaltendes Erbrechen, das die Ernährung unmöglich macht, stellen sich jetzt zum zweiten Male ein. Gleichzeitig verschlechtert sich der *Allgemeinzustand*: es kommt zu Prostration und Muskelschwäche, schlechter Herztätigkeit mit kleinem, weichem Puls, zu unregelmäßigem, oft hohem *Fieber*, *hämorrhagischer Diathese* mit Nasen-, Darm- und Uterusblutungen, Petechien in der Haut, und bei bestehender Schwangerschaft oft zu *Abort*. Als Symptome einer eingreifenden *Stoffwechselstörung* finden sich in dem spärlichen Urin außer Gallenfarbstoff Eiweiß, Fett und andere abnorme Produkte; darüber unten mehr. Im Laufe weniger Tage macht die Herzschwäche rasche Fortschritte, der Puls wird kaum fühlbar, die Dämpfung nimmt an Breite zu (Dilatation), die Atmung wird frequent und angestrengt, und das Fieber wird von subnormaler Temperatur abgelöst. Das Bewußtsein ist meist erhalten, bis kurz vorm Tode Somnolenz und Koma eintritt; zuweilen wird der Exitus von Krämpfen eingeleitet.

Als Grundlage aller hier aufgezählten Symptome läßt sich konstant eine Reihe pathologisch-anatomischer und chemischer Veränderungen nachweisen, die den Phosphor zu einem intensiven **Stoffwechselgift** stempeln.

Die Sektion ergibt *abnormes Auftreten von Fett in zahlreichen Organen.* In allen quergestreiften Muskeln, speziell im Herzen, in den Drüsen des Verdauungskanals, in den Nieren, der Leber und den Wänden der kleineren Arterien, findet man die Zellen von Fettkörnchen und großen Fetttropfen angefüllt. Daher die klinischen Symptome der Herzschwäche, der Lebervergrößerung, der Oligurie, des Erscheinens von Fetttropfen im Urin und der zahlreichen durch die Schwäche der Gefäßwände bedingten Blutungen, die um so leichter auftreten, als das Koagulationsvermögen des Blutes herabgesetzt oder ganz aufgehoben ist. Die größte Fettmenge findet sich in der Leber, die binnen wenigen Tagen so an Umfang zunehmen kann, daß sie einen großen Teil der Bauchhöhle ausfüllt. Ob das Fett an Ort und Stelle entstanden ist (fettige Degeneration) oder der Leber von anderswoher zugeführt wird, ist eine oft untersuchte Frage, die jetzt dahin entschieden ist, daß jedenfalls die Hauptmenge aus dem subkutanen Fettgewebe zur Leber transportiert ist. Der Fettgehalt des gesamten Körpers nimmt nämlich nicht zu, und injiziert man phosphorvergifteten Tieren eine fremde Fettart, z. B. Tran, unter die Haut, so findet sie sich in der Leber wieder. Ein anderer Prozeß, der indes bei Vergiftungen mit einer großen Einzeldosis weniger hervortritt, als nach solchen mit mehreren, einzeln nicht letalen Dosen, ist die früher bereits erwähnte *Proliferation des interstitiellen Bindegewebes*, die, nachdem das Fett resorbiert ist, zu einer typischen Cirrhose und Verkleinerung des ursprünglich stark vergrößerten Organs führt. Dieselbe Schrumpfung findet auch in den Nieren statt; ebenso können die fettig degenerierten Magendrüsen so vollständig durch Bindegewebe ersetzt werden, daß die Magenschleimhaut in eine fast glatte Fläche verwandelt wird. Diese *cirrhotischen Degenerationen*, die längere Zeit zu ihrer Entstehung brauchen, werden selten beim Menschen, der gewöhnlich der Vergiftung in einem früheren Stadium erliegt, beobachtet.

Große Phosphordosen bewirken ferner eine starke *Zunahme der Spaltung oder des Zerfalls von Eiweiß*, was sich in einer oft enormen *Vermehrung der Stickstoffausscheidung* zu erkennen gibt.

Die Bestimmung der einzelnen stickstoffhaltigen Bestandteile des Urins ergibt, daß Phosphor zugleich *den normalen Abbau der Spaltungsprodukte des Eiweißes hemmt.* Die Harnstoffmenge nimmt nämlich nicht proportional der Stickstoffausscheidung zu, sondern wird

oft sogar vermindert, und es treten intermediäre Produkte, wie *Aminosäuren* und *peptonähnliche Körper* auf. Ferner ist die *Ammoniakausscheidung* stark erhöht; dies deutet auf eine abnorme Säurebildung im Blute, und damit im Einklang hat man bei Menschen und Tieren im Urin bedeutende *Milchsäure*mengen gefunden. Unter normalen Verhältnissen verbrennt diese Säure bekanntlich zu Kohlensäure und Wasser und erscheint daher nicht im Urin. Sie stammt gleich dem manchmal auftretenden *Zucker* aus dem Glykogen, das bei der Phosphorvergiftung beinahe ganz aus der Leber verschwindet. Die Zunahme der *Phosphatausscheidung* zeigt eine Destruktion von Nukleinsubstanzen (zugrunde gegangene Zellkerne) oder von Lezithin an; nach Angaben von Heffter verringert sich bei Phosphorvergiftung der Lezithinvorrat der Leber um etwa 50%. Die *Harnsäureausscheidung* zeigt keine konstante Veränderung. Der in allen ernsteren Fällen eintretende *Ikterus* scheint nach Stadelmanns Untersuchungen ein sekundäres Symptom zu sein. Die Ursache dafür liegt darin, daß die fetterfüllten Leberzellen die feineren Gallengänge zusammendrücken und so den Abfluß nach dem Darm versperren, infolgedessen geht die stagnierende Galle ins Blut über.

Die akuten Phosphorvergiftungen waren vor einigen Jahrzehnten häufig und machten in einigen Ländern eine sehr große Prozentzahl von sämtlichen tödlichen Vergiftungen aus. Mörner hat für Schweden für die Periode von 1872—92 eine Statistik aufgestellt, wonach etwa 95% der Fälle auf Frauen im Alter von 20—30 Jahren entfielen, eine Tatsache, die deutlich auf Fruchtabtreibung als Motiv hinweist. Die kleinste tödliche Dosis kann auf 5—6 Zentigramm geschätzt werden, aber schon 1,5 Zentigramm können ernste Symptome hervorrufen. Das Material liefern in 99 von 100 Fällen die verwerflichen Phosphorstreichhölzer; da jedes von diesen etwa 3 mg Phosphor enthält, genügen 20 Stück, um den Tod herbeizuführen.

Nach kolossalen Phosphordosen nimmt die Vergiftung einen ganz andern Verlauf, als oben beschrieben. Injiziert man Säugetieren eine hinreichende Menge feiner Phosphoremulsion ins Blut, so wird in ganz kurzer Zeit das *Herz* gelähmt, und es tritt Herzstillstand ein, ohne daß fettige Degeneration nachzuweisen ist. Auch beim Menschen kann, wenn die Dosis sehr groß oder der Phosphor sehr fein verteilt war, der Tod binnen einigen Stunden unter Symptomen von Herzlähmung eintreten.

Übrigens scheint der Phosphor keine spezifischen Organwirkungen zu haben. **Nerven** und **Muskeln** werden von einer phosphorhaltigen Salzlösung nicht angegriffen. Über das Verhalten des **Blutes** lauten die Angaben verschieden. Nach Taussigs Zählungen findet sich bei

akuter Vergiftung eine kurze, aber bedeutende Vermehrung der roten Blutkörperchen. Außerhalb des Organismus wird das Blut von Phosphor kaum verändert; die Ursache, warum es bei der akuten Vergiftung langsam oder gar nicht koaguliert, ist nicht bekannt. Das *Nebennierenmark* phosphorvergifteter Tiere zeigt eine sehr geringe Chromfärbbarkeit, produziert also wenig Adrenalin (Neubauer und Porges).

Phosphor besitzt keine ausgeprägte **lokale Wirkung**; er erzeugt auf der Magen- und Darmschleimhaut nur etwas Reizung; keineswegs Ätzung. Auf der Haut rufen Einreibungen mit Phosphoröl nach den Angaben einzelner Rötung und Brennen, nach der Erfahrung anderer keine Reaktion hervor.

Das **Schicksal** des Phosphors **im Organismus** ist nur unvollständig bekannt. Wahrscheinlich wird der größte Teil oxydiert, aber auffallend schwer und langsam. Trotzdem er außerhalb des Organismus so begierig Sauerstoff aufnimmt, scheint er eine Zeitlang unverändert in dem warmen arteriellen Blut zirkulieren zu können. Nach Selmi finden sich in den ersten Tagen der akuten Phosphorvergiftung phosphorhaltige, flüchtige Basen im Urin.

Therapeutische Anwendung. Die experimentell erwiesene Wirkung kleiner Phosphordosen auf das Knochengewebe brachte 1883 Kassowitz auf den Gedanken, Phosphor bei *Rachitis* zu empfehlen. Es wird angegeben, daß Besserung des Allgemeinzustandes, Stehen- und Gehenlernen, Zahndurchbruch usw. so oft mit der Phosphortherapie zusammenfallen, daß ein Zusammenhang kaum von der Hand zu weisen ist. Die Beurteilung ist indes schwierig, wenn Phosphor, wie es oft geschieht, mit dem sicher antirachitisch wirkenden Lebertran zusammen gegeben wird. Bei *Osteomalacie* wird über günstige Erfolge mit langdauernder Phosphorbehandlung berichtet. Bei langsam heilenden *Frakturen* scheint Phosphor rationell zu sein, aber die Anschauungen über seine Wirksamkeit sind geteilt. Auch bei *Leukämie* und *Pseudoleukämie* wird Phosphor empfohlen.

Phosphorhaltige organische Verbindungen (Lezithine, „Protagon") bilden einen integrierenden Bestandteil der Gehirn- und Nervensubstanz. Diese Tatsache war die Veranlassung, daß man den Phosphor früher geradezu als Universalmittel bei allen möglichen „funktionellen" und mit nachweislichen anatomischen Veränderungen verbundenen *Nervenkrankheiten*, von der Epilepsie bis zur Tabes dorsalis, versuchte; die Behandlung hat keine deutliche Wirkung ergeben.

In den letzten Jahren sind zahlreiche therapeutische Versuche mit **organischen Phosphorverbindungen**, namentlich mit den sogenannten *Lezithinen*, Ester von Cholin mit Glyzerinphosphorsäure und höheren Fettsäuren, angestellt

worden. Solche Verbindungen kommen in verschiedenen Modifikationen (d. h. die Fettsäuren sind verschieden) überall im Körper vor, besonders in großer Menge im Gehirn, und man nimmt an, daß sie eine wichtige Rolle beim Stoffwechsel der Zellen spielen, da sie, im Gegensatz zu den Fettarten, Wasser aufnehmen können, in dem Lezithin zu einer opalisierenden Flüssigkeit aufquillt. Lezithin kann, z. B. in Form von Hühnereiern, aus denen es in der Regel gewonnen wird, als ein phosphorhaltiges Nahrungsmittel betrachtet werden, ob es aber im übrigen spezifische Wirkungen hat, ist nicht genügend bekannt. Klinisch ist es versucht worden bei *funktionellen* und *organischen Nervenkrankheiten,* bei *Neurasthenie,* und bei verschiedenen *Schwächezuständen, Anämien und Tuberkulose.* Über den Nutzen des Mittels läßt sich bisher schwer urteilen. Zahlreiche Tierversuche zeigen, daß jedenfalls der gesunde Organismus überhaupt keiner organischen Phosphorverbindung bedarf, sondern diese aus anorganischen Phosphaten aufbaut.

Ähnliche Wirkungen werden dem *Phytin,* einem Calcium-Magnesiumdoppelsalz der Inositphosphorsäure, zugeschrieben, das von Posternak aus verschiedenen Pflanzensamen hergestellt und als „phosphorhaltiger Reservestoff" der Pflanzen bezeichnet wurde.

Auch dem Spaltungsprodukt des Lezithins, der *Glyzerinphosphorsäure,* hat man einen günstigen Einfluß auf die Ernährung, speziell des Nervensystems, zugeschrieben, und sie bei *nervösen Depressionszuständen,* bei *Neurasthenie,* die mit Phosphaturie einhergeht, bei chronischer *Lungentuberkulose,* bei *Chlorose* und Rekonvaleszenz nach schwächenden Krankheiten verordnet. Der Wert der Behandlung ist sehr problematisch, und die in der Therapie benutzte synthetische Glyzerinphosphorsäure ist nicht identisch mit der aus Lezithin entstandenen.

Behandlung der Phosphorvergiftung. Die wichtigste prophylaktische Maßregel besteht in einem Verbot der veralteten „Schwefelhölzer", wie es eine Anzahl Staaten bereits durchgeführt haben. Die kurative Behandlung erfordert als erstes eine möglichst rasche und gründliche Magenspülung, die auch noch indiziert ist, selbst wenn schon 12 Stunden vergangen sind, da die Resorption langsam erfolgt. In zweiter Linie kommen Emetika in Betracht, entweder Apomorphin oder Kupfersulfat (0,1—0,2 aller 10 Minuten bis zur Wirkung), das zugleich als chemisches Antidot wirkt, indem es den Phosphor teils oxydiert, teils als unlösliches Phosphorkupfer bindet. In der Absicht, den Phosphor zu ungiftigen Phosphorsäuren zu oxydieren, verwendet man auch Kaliumpermanganat (1:1000 zur Magenspülung) oder altes Terpentinöl (vgl. S. 301). Aus dem Darm ist das Gift durch raschwirkende Laxantien zu entfernen. Zu vermeiden ist nur Ol. Ricini wie überhaupt alle Mittel, die Fett enthalten (Milch), weil sie den Phosphor auflösen. Der entwickelten Vergiftung steht man ziemlich machtlos gegenüber, empfohlen werden Transfusion (v. Ziemßen) und Kochsalzinfusion.

Präparate und Dosen.

Phosphorus, Phosphor. Gelbe oder weiße, wachsglänzende Stangen oder Stücke, unlöslich in Wasser, schwer löslich in Alkohol und Äther, leichter in

fetten und ätherischen Ölen; muß unter Wasser aufbewahrt werden, da er sich an der Luft rasch oxydiert. *Innerl.* 0,0003—**0,001**. Bei Rachitis in Lebertran, weniger gut in Mandelöl oder Olivenöl gelöst, 0,01 : 100,0, zweimal tägl. 1 Teelöffel. Bei Osteomalacie 0,001 bis 0,004 tägl. viele Monate lang, ein Jahr oder noch längere Zeit. *Phosphorus solutus* (Ph. Germ.) ist eine $^1/_2$proz. Lösung in flüssigem Paraffin.

Lecithinum, gelblichweiße, wachsartige Masse, löslich in Alkohol, Äther und fetten Ölen. *Innerl.* 0,2—0,3—0,5 tägl.; subkutan 1—3 ccm von einer 5proz. Lösung in Olivenöl; auch in fertigen Tabletten zu 0,025. Zweckmäßig und billiger durch ein oder mehrere Eigelb zu ersetzen (Ewald-Heffter).

Calcium glycerinophosphoricum, Calciumglycerophosphat, „Neurosin", $CaC_3H_7PO_6$. Weißes, kristallinisches leicht lösliches Pulver. *Innerl.* 0,2—0,5 3 bis 4mal tägl. in Wasser oder Sirup gelöst. *Subkutan* 0,1—0,2 pro dosi. Das entsprechende *Natriumsalz, Natrium glycerinophosphoricum*, wird als 50proz. wäßrige Lösung in den Handel gebracht; davon *innerl.* 1,0—1,5 3—4mal tägl., mit Wasser verdünnt.

Phytinum, weißes, in Wasser lösliches, geruchloses Pulver von säuerlichem Geschmack; *innerl.* 0,5 2—3mal tägl. in Kapseln oder Tabletten 10 Tage hintereinander, darauf eine Pause.

26. Arsen.

Arsen gehört zu den sehr verbreiteten Grundstoffen. Es findet sich fast überall in der festen Erdrinde, in Flüssen, Binnenseen und im Meer und ist in kleinen Mengen — einige Zehntel-Milligramm pro Kilo — in mehreren der gewöhnlichsten Kulturpflanzen sowie im Fleisch von Land- und Seetieren nachgewiesen worden. Infolgedessen ist auch der Mensch einer ständigen Arsenzufuhr ausgesetzt. Bang fand bei 33 von 39 nie mit Arsen behandelten Individuen wechselnde Mengen im Urin, durchschnittlich ungefähr 0,1 mg Arsen pro Liter. Ob die äußerst geringen Mengen, die Menschen und Tiere enthalten, eine physiologische Bedeutung haben, ist sehr zweifelhaft. Vermutlich muß daß Vorkommen als eine von den Nahrungsmitteln oder bei den Seetieren aus dem Meerwasser herrührende „Verunreinigung" des Körpers betrachtet werden.

Alle anorganischen Arsenverbindungen sind sehr giftig. Ob die Wirkung von dem Element *As* selber oder von einer als Ion auftretenden Sauerstoffverbindung abhängt, ist unbekannt; das letztere ist das wahrscheinlichste. Die wichtigsten Präparate sind das unter dem Namen *Arsenik* bekannte *Anhydrid der arsenigen Säure*, As_2O_3 oder As_4O_6, und das *Arsensäureanhydrid* As_2O_5. Die organischen Verbindungen, die das Arsen an Kohlenstoff gebunden enthalten, verhalten sich etwas anders als die anorganischen und zeigen, solange sie in unverändertem Zustand im Körper vorhanden sind, nicht die gewöhnlichen Arsenwirkungen. Durch die Einführung des Salvarsans

in die Therapie haben sie jetzt an Interesse gewonnen und sollen unten für sich behandelt werden.

Anorganische Arsenverbindungen.

Von Interesse für die Therapie ist allein die **Wirkung kleiner Arsendosen.** Beim *gesunden Menschen* ist diese nicht besonders deutlich oder charakteristisch. Das Resultat einer längeren Behandlung mit einigen Milligramm täglich ist: eine eigentümliche als Hungergefühl aufgefaßte Empfindung im Epigastrium, erhöhter Appetit und Durst, ein unbestimmter Eindruck von Wohlbefinden und Arbeitskraft, sowie Zunahme des Körpergewichts. Die Magenverdauung wird weder beschleunigt noch verzögert und ebensowenig die künstliche Verdauung im Reagenzglas.

Die Wirkung kleiner Dosen auf Tiere hat Gies genau verfolgt, indem er von jungen Kaninchen desselben Wurfes einzelne mit Arsenik fütterte, andere nicht. Er fand, daß die Arseniktiere nach einigen Wochen ein bedeutend größeres Gewicht, üppigeres Aussehen und schöneren Pelz hatten als die im übrigen unter genau denselben Bedingungen aufgezogenen Geschwister. Das subkutane und das Darm und Nieren umgebende Fett war mächtig entwickelt und die Röhrenknochen waren länger als bei den Kontrolltieren. Die Untersuchung der Knochensubstanz ergab ähnliche Veränderungen wie die von Wegner nach kleinen Phosphordosen beschriebenen; an den Epiphysen war eine Schicht kompakter Substanz abgelagert, die bei den normalen Tieren völlig fehlte. Wenn Vater und Mutter mit Arsenik behandelt waren, wurden bereits die Föten abnorm groß, kamen aber sämtlich tot zur Welt, vielleicht weil ihre Größe die Geburt verzögerte.

Große Dosen von Arsenik oder anderen anorganischen Arsenverbindungen rufen eine **akute Vergiftung** hervor, deren Geschichte weit zurückgeht. Im Mittelalter und in der Neuzeit noch vor wenigen Dezennien war Arsenik, da es keinen starken, verdachterregenden Geschmack hat, das am häufigsten zu Giftmorden benutzte Gift. Jetzt spielt es nicht mehr diese hervorragende Rolle, da die Auswahl der Gifte größer ist und es allgemein bekannt zu sein scheint, daß die chemische Untersuchung fast immer die Todesursache enthüllt. Man unterscheidet zwei Formen der akuten Arsenikvergiftung, die *paralytische* und die *gastrointestinale*· diese kommen teils rein vor, teils gemischt, so daß Symptome, die beiden Formen angehören, beim selben Individuum auftreten.

Bei der seltneren *paralytischen Form*, die sich vorzugsweise einstellt, wenn sehr große Giftmengen in kurzer Zeit resorbiert worden

sind, bestehen die Symptome in allgemeiner Schwäche, Zittern und schmerzhaften Zuckungen in verschiedenen Muskelgruppen, Krämpfen und zuletzt Delirien, Bewußtlosigkeit und Koma; die Atmung steht früher still als das Herz (Asphyxia arsenicalis). Der Tod tritt nach einer Stunde bis einem Tage ein.

Die häufigere *gastrointestinale Form* zeigt ein ganz anderes Bild. $^1/_2$—1 Stunde oder mehrere Stunden, nachdem das Gift genommen ist, stellt sich ein herber Metallgeschmack, Trockenheit, Kratzen und Brennen im Rachen und längs der Speiseröhre und bald darauf Erbrechen ein, und zugleich treten heftige Schmerzen im Epigastrium und im ganzen Unterleib auf. Bei dem häufigen und anhaltenden Erbrechen werden mit der Zeit gallenfarbige Massen zutage gefördert, die gewöhnlich Blutstreifen, aber nie größere Blutmengen enthalten. Meist nimmt das Erbrechen nach einigen Stunden an Häufigkeit ab, aber die heftigen Leibschmerzen, ein unerträglicher Durst und ein zusammenschnürendes Gefühl längs des Ösophagus dauern an, und nach einem schwankenden Zeitraum (einige Stunden bis 1 Tag) tritt das pathognostische Symptom ein, *choleraähnliche Durchfälle* mit unaufhörlichen, erst gallenfarbigen und schleimigen, zuletzt reiswasserähnlichen Entleerungen. Die Ähnlichkeit mit der Cholera asiatica wird durch die von dem großen Flüssigkeitsverlust verursachten Symptome der Austrocknung des Körpers vervollständigt: herabgesetzte Urinsekretion oder Anurie, verfallenes Aussehen, tiefliegende Augen, trockene, unelastische Haut (stehende Hautfalten), heisere Stimme oder Aphonie, Wadenkrämpfe, Zyanose. Bei Choleraepidemien kann die Differentialdiagnose schwierig sein; für Arsenikvergiftung sprechen das Brennen im Schlund, die heftigen Leibschmerzen und Tenesmen, sowie das Auftreten von Erbrechen mehrere Stunden vor den Durchfällen.

Die gastrointestinale Form der Vergiftung endet meist unter zunehmendem Kollaps nach ein paar Tagen, in den akutesten Fällen schon nach 12—18 Stunden mit dem Tode. Zieht sich der Verlauf länger hin, so kommt oft am 3.—4. Tage eine neue, für die Diagnose sehr wertvolle Symptomenreihe hinzu, nämlich *Hautaffektionen*, die das verschiedenste Aussehen haben: Roseola, Papeln, Bläschen, juckende Pusteln oder begrenzte, von Fieber begleitete Ödeme, die unter Abschuppung und Haarausfall zurückgehen.

Die *Sektion* zeigt bei der paralytischen Form keine typischen Veränderungen. Bei der gastrointestinalen findet man die Magenschleimhaut injiziert, geschwollen und mit einem glasigen, fadenziehenden Schleim bedeckt, worin oft Arsenikkristalle zu sehen sind; im Fundus und an der hinteren Wand, namentlich dort, wo Arsenikpartikeln

haften, sieht man hämorrhagische Entzündung und Epitheldefekte, aber keine tiefere Ätzung. In der Bauchhöhle sind die Mesenterialgefäße mit dunklem, dickflüssigem Blut überfüllt. Die geschwollene Darmwand ist gerötet und die desquamierte Schleimhaut mit Pseudomembranen bedeckt, die aus abgestoßenen, durch ein koagulierendes Transsudat miteinander verklebten Epithelien bestehen; der Darminhalt ist von gleicher Beschaffenheit wie die reiswasserähnlichen Entleerungen. Auch in der Darmschleimhaut sieht man Blutaustritte und selbst Ulzerationen. Bei protrahiertem Verlauf findet sich fettige Degeneration in den Intestinaldrüsen, in Leber, Herz und Arterien.

Die *letalen Arsenikdosen* beginnen bei 0,1 g, doch können, wenn das Gift in fester Form genommen ist und sich zeitig Erbrechen eingestellt hat, viel größere Dosen überstanden werden. Lösungen geben eine schlechtere Prognose, da sie rascher resorbiert werden.

Die **chronische Arsenikvergiftung** kann ihren Ausgang von einer überstandenen akuten Vergiftung nehmen, meist aber ist sie die Folge langdauernder Zufuhr kleiner Arsenikmengen. Solche werden in Staubform eingeatmet in Schmelzhütten, in Zimmern, worin arsenhaltige Stoffe und Tapeten sind oder ausgestopfte Tiere, deren Pelz mit Arsenik konserviert ist, aufbewahrt werden. Oder sie werden mit Nahrungs- und Genußmitteln, wie Wein oder Bier aufgenommen. In letzterem Fall kann die Vergiftung in Form großer Epidemien auftreten, deren Ursache erst spät entdeckt wird.

Auf ein großes Material gestützt (400 Fälle, bei denen arsenikhaltiger Wein die Vergiftungsursache war), beschreiben Brouardel und Pouchet vier deutlich unterschiedene „Phasen", in denen verschiedene Organe angegriffen werden. 1. In der ersten Phase macht sich die Wirkung auf den *Verdauungszustand* geltend. Die Symptome erinnern in abgeschwächter Form an die bei der akuten gastrointestinalen Vergiftung: Anorexie, häufige Übelkeit, Brechneigung, unregelmäßiger, zwischen Diarrhöe und Obstipation wechselnder Stuhlgang. Die in diesem Stadium schwierige Diagnose wird durch den Nachweis des Arsens im Urin gesichert. 2. In der zweiten Phase treten charakteristischere *Schleimhaut- und Hautsymptome* auf. Sehr gewöhnlich ist eine trockene Conjunctivitis mit Brennen und Rötung besonders am unteren Lid (die Ursache ist wahrscheinlich mangelhafte Tränensekretion), Trockenkeit in Nase und Rachen, oder umgekehrt Schnupfen mit zähem, schleimigem Sekret, Heiserkeit und Bronchialkatarrh, bei der medizinalen Vergiftung sind dies meist die Anfangssymptome. Die Hautaffektionen sind von derselben polymorphen Art wie bei der akuten Vergiftung; als besonders charakteristisch werden angeführt Hyperkeratosen in der Hohlhand und auf

der Fußsohle, Pigmentierungen (Arsenmelanose), die dadurch entstehen, daß ein Spaltungsprodukt des Blutfarbstoffes in der Haut abgelagert wird, und Bläschen, die wie beim Herpes Zoster angeordnet sind, aber nur im Gesicht und an den Extremitäten vorkommen, nicht auf Brust und Rücken. Auch Ikterus und Leberschwellung kann auftreten. 3. Im dritten Stadium wird das *Zentralnervensystem* angegriffen und es stellen sich Sensibilitäts- und Motilitätsstörungen ein. Oft bilden hartnäckige Kopfschmerzen, Abnahme der Arbeitskraft und Schwächung der geistigen Fähigkeiten die Einleitung. Angekündigt durch Parästhesien (Ameisenkriechen), Anästhesie oder Hyperästesie tritt dann die ,,Paralysis arsenicalis" auf, motorische Lähmungen, die ihren Sitz sowohl in den oberen wie in den unteren Extremitäten haben können, am häufigsten jedoch die Streckmuskulatur des Fußes und die Wadenmuskulatur befallen (im Gegensatz zur Bleilähmung, deren Prädilektionsstelle das Radialisgebiet ist); auch die Stimmbänder können ergriffen werden (Aphonia arsenicalis). Die Arsenlähmung kann mit rapider Muskelatrophie einhergehen und scheint auf peripherer Neuritis zu beruhen. Der Geschlechtstrieb kann erloschen (Anaphrodisia arsenicalis) oder stark gesteigert sein. Bei ausgebreiteter Anästhesie an den unteren Extremitäten wird der Gang schwankend und ataktisch (Tabes arsenicalis). 4. Im vierten oder Endstadium tritt nach wiederholten Anfällen von Dyspnoë der Tod unter Herzlähmung ein oder er wird durch Hydrops und *Marasmus*, die Folgen fettiger Degeneration innerer Organe, speziell der Leber, der Nieren und des Herzens, herbeigeführt. — Nicht immer beobachtet man indes die ganze Reihenfolge. Bei einer großen durch arsenikhaltiges Bier hervorgerufenen Massenvergiftung in Nordengland (1900) trat die Krankheit vorwiegend in der Form peripherer Neuritis auf, dazu scheint gleichzeitiger Alkoholmißbrauch zu disponieren.

Es ist wahrscheinlich, daß alle die oben beschriebenen Symptome ihren gemeinsamen Ursprung in ein und derselben *Grundwirkung* haben. Über deren Natur hat man verschiedene Theorien aufgestellt.

Die ursprüngliche Anschauung betrachtete das Arsenik hauptsächlich als ätzendes Gift und die heftigen Magen- und Darmsymptome der akuten Vergiftung als Folge einer lokalen Wirkung auf die Schleimhaut, ähnlich der, wie sie Mineralsäuren und ätzende Metallsalze hervorbringen. Diese Auffassung ist jetzt aus verschiedenen Gründen aufgegeben. Allerdings wirkt Arsenik ätzend, aber auf ganz andere Weise als die typischen Ätzmittel. Auf Schleimhäute und Wundflächen gebracht, erzeugt es unter bedeutenden Schmerzen Entzündung und schließlich tiefe Nekrose, aber sehr langsam, und daß der Prozeß von anderer Art ist, geht daraus hervor, daß Arsenik

nicht wie Säuren oder Metallsalze Eiweiß fällt. Auch die Tatsache, daß dieselbe Gastroenteritis auftritt, wenn man Arsenik subkutan oder intravenös injiziert, erlaubt es nicht, die Magen-Darmsymptome der Arsenikvergiftung als gewöhnliche Ätzung aufzufassen.

Eine neuere Theorie stellt die **Kapillargefäße** als den eigentlichen Angriffspunkt des Arsens hin. Auf intravenöse Injektion von Arsenik folgt bei Tieren in wenigen Minuten ein starkes Sinken des Blutdruckes. Dies ist hauptsächlich durch eine periphere Paralyse der zum Splanchnikusgebiet gehörenden Kapillaren und kleinsten Arterien bedingt, die ihren Tonus so vollständig verlieren, daß elektrische Reizung des Nervus splanchnicus keine Kontraktion mehr hervorruft. Die Wirkung erstreckt sich wahrscheinlich auf alle Kapillaren des Körpers, macht sich aber zuerst und am stärksten bei den leicht reagierenden Gefäßen des Darmes geltend; hier treten Hyperämie und Absonderung eines koagulierenden Transsudates auf, das zu wässerigen Diarrhöen, zur Ablösung des Epithels, zur Bildung von Pseudomembranen und allen den übrigen oben beschriebenen anatomischen Veränderungen führt. Der direkte Kontakt der arsenigen Säure mit der Schleimhaut erhöht die Intensität der Symptome, ist aber nicht ihre erste Ursache.

Das Nervensystem. Bei der gastrointestinalen Form der Arsenikvergiftung treten Nervensymptome wenig hervor. Die Lähmungen bei der paralytischen Form müssen einer direkten Wirkung auf das Zentralnervensystem zugeschrieben werden, wenn sie sich auch teilweise durch die Ernährungsstörungen, die die eben geschilderte Kapillarwirkung im Gefolge haben muß, erklären lassen. Die bei der chronischen Vergiftung auftretenden begrenzten Paralysen tragen meist das Gepräge peripher neuritischen Ursprungs, und die Nervenstämme sind in vielen Fällen empfindlich; es sind indessen auch pathologisch-anatomische Veränderungen des Rückenmarkes beschrieben worden.

Der Stoffwechsel. Nach kleinen Dosen sinkt der Grundumsatz. Respirationsversuche ergeben einen verminderten Sauerstoffverbrauch und die Urinuntersuchung einen verminderten Stickstoffverlust. Daraus erklärt sich die starke Gewichtszunahme, die man nach den therapeutischen Dosen beobachten kann; insbesondere scheint die Ernährung der Haut und die Entwicklung des subkutanen Fettpolsters befördert zu werden. Die Besserung, die man bei Anämie oft erzielt, wird einer gesteigerten Neubildung von roten Blutkörperchen im Knochenmark zugeschrieben. Toxische Mengen wirken in der gleichen Richtung wie große Phosphordosen, aber schwächer; die Stickstoffausscheidung nimmt zu (Eiweißspaltung), und im Urin hat

man wie bei der Phosphorvergiftung bedeutende Milchsäuremengen gefunden, in einzelnen Fällen auch Zucker.

Daß Arsenik Schleimhäute langsam ätzt, ist schon erwähnt worden. Auf unversehrter, trockener **Haut** ist es ohne Wirkung; erst bei vorhandener Feuchtigkeit und sehr langer Einwirkung bilden sich eiternde Ulzerationen. Wundflächen und lupöse Hautpartien werden langsam, aber tief verätzt. Man sieht nach einigen Tagen Löcher, die durch Brücken von widerstandsfähiger Haut voneinander getrennt sind. Subkutane Injektion von arsenigsauren Alkalisalzen erzeugt Schmerzen und Infiltration, seltener Eiterung.

Aufnahme und Ausscheidung. Arsenik wird in gelöstem Zustand mit Leichtigkeit von allen Applikationsstellen aus, mit Ausnahme der unversehrten Haut, resorbiert. Es wird in größter Menge in Leber, Milz und Nieren abgelagert, findet sich aber auch sonst in allen Organen, sowie in allen Sekreten und Exkreten, u. a. in der Milch (letale Vergiftung eines Kindes, das von seiner an akuter Vergiftung leidenden Mutter gestillt wurde), in der Placenta und im Fötus; nach Bertrand enthalten Hühnereier stets Arsen. Die Ausscheidung erfolgt hauptsächlich durch den Urin, der noch mehrere Monate nach stattgefundener Vergiftung Arsenreaktion geben kann. Auch in den Haaren findet man Arsen; der Übergang findet zeitlich später statt als die Ablagerung in den Organen der Bauchhöhle; die Haare halten aber das Gift am längsten (jahrelang) zurück (Heffter).

Einen merkwürdigen Gegensatz zu der chronischen Arsenikvergiftung bildet die viel besprochene **Gewöhnung**, namentlich von Steiermarks berühmten Arsenikessern her bekannt. Diese beginnen, in der Absicht, Ausdauer in körperlichen Strapazen zu erlangen, in der Jugend mit kleineren Dosen, z. B. 1—2 cg festen Arseniks 1 bis 2mal wöchentlich, und können, wie berichtet wird, ohne Intoxikationserscheinungen darzubieten, es mit der Zeit auf Mengen (0,4 g) bringen, welche die für gewöhnliche Menschen tödliche vielfach übersteigen. Die Arsenikesser werden als gesunde, kräftige Leute geschildert, die gewöhnlich ein hohes Alter erreichen. Wahrscheinlich handelt es sich um eine „Resorptionsimmunität". Bei Hunden, die auch an große Mengen gewöhnt werden können, fand Cloetta nämlich, daß der Darmkanal sich immer abweisender verhielt und immer weniger von den steigenden Dosen resorbierte. Eine wirkliche Giftfestigkeit wurde nicht erreicht, denn wurde nur $^1/_{10}$ der verabreichten täglichen Dosen subkutan gegeben, so ging das Tier an akuter Vergiftung zugrunde.

Arsenik ist für die meisten **Mikroorganismen** sehr giftig. Eine Ausnahme bilden mehrere Schimmelpilze, die in einer 1proz. Lösung

von arsenigsaurem Kalium ein üppiges Wachstum zeigen; die Wirksamkeit unorganischer Fermente wird auch von bedeutenden Mengen nicht gehindert. Einzelne Schimmelpilze, speziell *Penicillium brevicaule*, haben die Eigenschaft, auf arsenhaltigem Nährboden eine Gasart, nach Klason Tetraäthyldiarsinoxyd, von so intensivem Knoblauchgeruch zu entwickeln, daß sich schon die Anwesenheit von $^1/_{1000}$ mg Arsenik dadurch verrät („biologische Arsenprobe"). Viele *Protozoen* sind außerordentlich empfindlich gegen Arsen, können aber, wenn die verwendete Konzentration nicht genügend war, um sie abzutöten, eine gewisse Resistenz erwerben. Wird ein mit Trypanosomen infiziertes Tier mit einer ungenügenden Dosis behandelt, so verschwinden die Parasiten nur für kurze Zeit aus dem Blute, erneute Behandlung hat ein noch weniger lang anhaltendes Resultat, und die erworbene Resistenz wird durch viele Generationen vererbt. So entstehen die „arsenfesten Stämme", die in damit infizierten Tieren nicht mehr durch Arsenbehandlung beeinflußt werden. Die Resistenz ist spezifisch, so daß die Arsenfestigkeit nicht gegen protozoentötende Farbstoffe oder Antimonverbindungen schützt. Diese Verhältnisse werden wahrscheinlich für die Behandlung der Protozoenkrankheiten mit organischen Arsenverbindungen, die unten näher erörtert werden wird, praktische Bedeutung erhalten.

Therapeutische Anwendung. *Malaria.* Bei den nach malignen Formen oder wiederholten Anfällen von Intermittens auftretenden Nachkrankheiten und der zurückbleibenden Kachexie übertrifft Arsenik sehr häufig das Chinin. Auch bei der akuten Krankheit soll es nicht ganz unwirksam sein. In den letzten Jahren ist Arsenik auch als Prophylaktikum gegen die Infektion empfohlen worden.

Hautkrankheiten. Für die Behandlung des *Lichen ruber* ist Arsenik das unentbehrliche und in den meisten Fällen heilende Mittel und bei *Psoriasis* das einzige innere Medikament, das eine entschiedene Wirkung hat, wenn es auch ebensowenig wie jedes andere Mittel gegen Rückfälle sichert. Bei diesen beiden Krankheiten sind hohe Dosen erforderlich, und die Besserung beginnt meist erst nach einigen Wochen. Hartnäckige *chronische Ekzeme* verschwinden manchmal auf Arsenik, ohne daß sich bestimmte Indikationen aufstellen lassen. Bei vielen andern Krankheiten wird es häufig mit zweifelhaftem Nutzen versucht.

Nervenkrankheiten. Arsenik gehört zu den vornehmsten Mitteln bei hartnäckigen Fällen von *Chorea*, leistet bisweilen vortreffliche Dienste bei *nervösem Asthma* und wird ferner häufig bei den verschiedensten Formen der *Neurasthenie*, z. B. bei der nervösen Dyspepsie, namentlich bei anämischen Individuen angewandt. Bei *Neural-*

gien, die jeder andern Behandlung trotzen, ist ein Versuch mit Arsenik indiziert.

Weiter wendet man Arsenik bei einer Reihe von „*Dyskrasien*" und davon abhängigen kachektischen Zuständen an, so z. B. bei *Anämien*, auf die Eisen keinen Einfluß hat, bei *Leukämie* und *Pseudoleukämie*, bei *multiplen Sarkomen* (sowohl innerlich wie zu parenchymatösen Injektionen in die Geschwülste), bei verdächtigen *Bronchitiden* und bei *Lungentuberkulose* im ersten Stadium, wo es die Ernährung hebt und Zunahme des Körpergewichtes veranlaßt, ohne einen spezifischen Einfluß zu besitzen.

Äußerlich benutzte man Arsenik als Ätzmittel bei Lupus, wo es ein ganz zweckmäßiges Mittel ist, da es nur das erkrankte Gewebe angreift; jetzt wird es meist durch andere, weniger gefährliche Mittel ersetzt. Die Zahnärzte benutzen es zur Zerstörung von Pulpa und Nerven in *kariösen Zähnen*.

Als *generelle Regel für die Verordnung* von Arsenik gilt, es gleich nach dem Essen zu geben, da sich sonst leicht kardialgische Schmerzen einstellen. Ferner soll man, wo es sich um langdauernde, energische Anwendung handelt, mit kleinen Dosen beginnen und sie langsam steigern, weil es andernfalls früh zu Intoxikationserscheinungen kommen kann. Treten Conjunctivitis, Trockenheit im Hals, Dyspepsie oder Exanthem auf, so ist mit der Darreichung aufzuhören; gewöhnlich wird angegeben, daß dies allmählich zu geschehen habe, aber man sieht oft, daß Patienten aus eigenem Antrieb die Kur plötzlich unterbrechen, ohne schädliche Folgen zu spüren. Individuen, die zu Verdauungsanomalien neigen, vertragen oft die arsenhaltigen Mineralwässer besser als die gewöhnlichen Präparate.

Die Arsensäure, deren Salze in einigen Ländern gebraucht werden, wirkt wie Arsenik, ist aber etwas weniger giftig.

Behandlung der Arsenvergiftung. Bei der akuten Vergiftung ist schleunigst eine Magenspülung vorzunehmen oder, wenn das nicht möglich ist, der Magen mit Hilfe von Brechmitteln (Apomorphin) zu entleeren. Die Spülung muß wiederholt vorgenommen werden, auch wenn schon Erbrechen eingetreten ist, da dies den Magen nicht gründlich reinigt (so fanden sich in einem Fall trotz wiederholten und heftigen Erbrechens nach dem Tode im Magen noch 0,1 g Arsenik). Als chemische Gegengifte werden Basen empfohlen, die mit Arsenik schwer lösliche Salze bilden, z. B. das früher besprochene Magnesiahydrat oder frisch gefälltes Eisenoxydhydrat (eßlöffelweise, anfangs aller 5—10 Minuten, später seltener), aber ihr Nutzen ist zweifelhaft. Außerdem verabfolgt man Milch, Eiweiß und schleimige Getränke, die als Schleimhautumschlag fungieren. Kollaps wird mit den üb-

lichen Exzitantien behandelt, Herzschwäche mit Coffein. Bei chronischer Vergiftung sucht man, nachdem die Ursache erkannt und entfernt ist, die Ausscheidung durch Bäder und Diuretika zu befördern.

Organische Arsenverbindungen.

„Corpora non agunt, nisi fixata", oder Arzneistoffe können nur auf die Körpersysteme wirken, von denen sie aufgenommen werden. Dies ist das Leitmotiv der langjährigen Arbeit Ehrlichs, die im **Salvarsan** ein praktisches Resultat von höchster Bedeutung gezeitigt hat.

Auf die durch Mikroorganismen verursachten Krankheiten angewandt, muß der oben zitierte Satz so lauten, daß die krankheitserregenden Parasiten nur von Stoffen getötet werden, zu denen die Parasiten eine besondere Affinität haben, so daß sie den betreffenden Stoff binden oder fixieren. Solche Körper heißen *parasitotrope*. Alle parasitentötenden Mittel sind indessen gleichzeitig *organotrope*, d. h. sie haben zugleich eine Affinität zu lebenswichtigen Organen und sind daher giftig. Es ist leicht ersichtlich, daß als Heilmittel bei parasitären Krankheiten nur solche Stoffe in Betracht kommen können, wo diese Eigenschaften in einem richtigen Verhältnis zueinander stehen. Es ist erforderlich, daß die Affinität zu den Parasiten die Affinität zu den Organen durchaus überwiegt, ein Erfordernis, das sich als sehr schwer erfüllbar gezeigt hat. Alle wohlbekannten starken Antiseptika schaden dem Wirt ebenso sehr oder noch mehr als den Parasiten. Es sind die mannigfaltigsten Versuche angestellt worden, die gewöhnlichen durch Bakterien, Bazillen oder Kokken verursachten Infektionskrankheiten mit innerlicher, subkutaner oder intravenöser Anwendung von Antisepticis zu behandeln, aber ohne Erfolg; die Dosen die notwendig wären, um den Körper zu sterilisieren, würden die für den Patienten tödliche vielfach übersteigen (hier sei abgesehen von den Wirkungen der Salizylsäure auf den akuten Gelenkrheumatismus, dessen Erreger unbekannt sind). Glücklicherweise hat sich für einzelne Bakterienkrankheiten in der Immunisierungstherapie ein anderer Ausweg gefunden.

Ein von den Bakterienkrankheiten in verschiedener Hinsicht abweichendes Verhalten zeigt eine andere wichtige Krankheitsgruppe, nämlich Malaria, Schlafkrankheit und Syphilis, die durch Parasiten (Plasmodien, Trypanosomen und Spirillen oder Spirochäten) hervorgerufen werden, die dem Tierreich näher zu stehen scheinen als dem Pflanzenreich und zu den Protozoen gerechnet werden.

Diese haben sich zugänglicher für spezifisch wirkende chemische Substanzen gezeigt. Rein empirisch hat man längst gegen Malaria das parasitotrope Mittel im Chinin gefunden, das die Plasmodien

ohne allen Schaden für den Wirt tötet. Ein ganzes Stück Wegs hat uns die Empirie auch bei der Syphilis vorwärtsgeführt. Es spricht vieles dafür, daß das bisherige Hauptmittel, das Quecksilber, von der Spirochaete pallida fixiert wird und sie tötet, aber in der großen Mehrzahl der Fälle kann man nicht auf eine vollkommene Sterilisierung des Körpers rechnen, weil das Quecksilber in den Verbindungen, die uns bisher zu Gebote stehen, gleichzeitig zu starke organotrope Eigenschaften hat und die bekannten Giftwirkungen hervorruft, die den Dosen eine zu enge Grenze ziehen.

Schon lange ist Arsenik gegen Malaria und Syphilis im Gebrauch gewesen, ohne jedoch einen auffälligen spezifischen Einfluß zu zeigen. Im Tierversuch läßt sich nachweisen, daß schon das anorganische Arsen protozoentötende Eigenschaften hat, aber diese sind nicht praktisch verwendbar, weil die gleichzeitige Giftwirkung zu stark ist. Laveran und Mesnil konnten bei Ratten, die mit Trypanosoma Brucei infiziert waren, durch intramuskuläre Arseninjektionen die Parasiten zum Schwinden bringen, aber sie traten nach einigen Tagen aufs neue auf, und eine vollständige Heilung konnte durch wiederholte Injektionen nicht erreicht werden, da die Tiere an Arsenikvergiftung starben. Vor einigen Jahren gelang es, organische Arsenverbindungen zu finden, die auch klinisch ausgesprochene Wirkungen bei Syphilis und bei der Schlafkrankheit besaßen und viel weniger giftig als Arsenik waren; indessen waren auch sie nicht unschädlich genug, um ohne Gefahr in den notwendigen hohen Dosen gebraucht werden zu können. Eine dieser Verbindungen, das *Atoxyl*, bildete den Ausgangspunkt für Ehrlichs Untersuchungen, deren Ziel es war, eine Abhängigkeit zwischen Konstitution und Wirkung zu finden, um damit die parasitentötenden Eigenschaften von den giftigen möglichst trennen zu können. Durch die mannigfachsten Veränderungen und Synthesen und durch Versuche an Tausenden von infizierten Tieren suchte Ehrlich festzustellen, welche Atome oder Atomgruppen und welche Gruppierung innerhalb des Moleküls es wären, die die Affinität zu den Parasiten möglichst steigerten und die Giftigkeit möglichst herabsetzten. Das Resultat dieser in Anlage wie in Ausführung gigantischen Arbeit war, daß die gestellten Forderungen am besten erfüllt wurden durch das *Dioxydiamidoarsenobenzol*, dessen Chlorhydrat, *Salvarsan*, jetzt eins der wichtigsten Arzneimittel ist.

As = = As

NH_2 [Benzolring] [Benzolring] NH_2

OH OH

Dioxydiamidoarsenobenzol.

As = = As

HCl · NH_2 [Benzolring] [Benzolring] NH_2 · HCl

OH OH

Salvarsan.

Wirkungen und Indikationen. Salvarsan hat bei einzelnen Spirochätenkrankheiten Eigenschaften gezeigt, die alles, was man früher an spezifischer Wirkung gesehen hat, übertreffen. Das, was die Parasiten tötet oder die Entwicklung neuer Generationen verhindert, muß ein im Körper entstandenes Umwandlungsprodukt sein (Salvarsanoxyd ?), denn das Salvarsan tötet im Reagenzglas Kulturen von Spirochaete pallida erst in relativ starken Konzentrationen (ungefähr 1 : 1000). Die Giftigkeit wird durch Zugabe von Leberextrakt und besonders von Blut erhöht. Dieser Befund stützt die Annahme von der Umwandlung im Organismus, die scheinbar durch Enzyme bewirkt wird, denn gekochte Organe verlieren die giftigkeiterhöhende Wirkung.

Febris recurrens. Das Resultat der Behandlung bei einer Epidemie dieser Krankheit war folgendes: Einige Stunden nach Injektion von 0,2—0,3 g Salvarsan trat kritischer Temperaturfall ein, die Spirillen verschwanden aus dem Blut und in 92 % der Fälle war die Krankheit damit definitiv geheilt. Die Sterilisation des Organismus war also mit einer einzigen Injektion durchgeführt. Vor der Entfieberung kam es meist zu Schüttelfrost und hohem Ansteigen der Temperatur, wahrscheinlich hervorgerufen durch die massenhaft frei gemachten Endotoxine der Parasiten. In ähnlicher Weise wird die von der Spirochaete pertenuis hervorgerufene tropische *Frambösia,* die bekanntlich früher jeder Behandlung trotzte, beeinflußt. Durch eine einzige, in wenigen Fällen zwei intravenöse Injektionen wurden etwa 700 Frambösiapatienten in Holländisch-Guiana (Surinam) in kurzer Zeit geheilt, das Hospital konnte geschlossen und das Personal entlassen werden.

Bei der *Schlafkrankheit* hat man nach Injektionen von 0,5—0,6 g Salvarsan die Trypanosomen verschwinden sehen; die endgültigen Resultate lassen sich erst nach größerer Erfahrung beurteilen. Dasselbe ist der Fall bei *Variola,* wo man ebenfalls Versuche angestellt hat. Die gewöhnlichen Formen von *Malaria* werden so günstig und in einer so gefahrlosen Weise von Chinin beeinflußt, daß keine Veranlassung vorliegt, ein anderes Mittel zu gebrauchen, bei chininresistenten Formen hat Salvarsan mehrmals Heilung bewirkt. Bei der über große Teile von Asien sehr verbreiteten *Orientbeule* (von der Protozoe Leischmania tropica verursacht) ist in manchen Fällen durch eine einzige Salvarsaninjektion Heilung erzielt worden. Eine spezifische Wirkung beobachtet man ferner bei verschiedenen, wahrscheinlich mit Spirochätenarten in Verbindung stehenden Krankheiten der Mundhöhle, speziell *Angina Vincentii.* Bei *Scharlach* wird auf der Höhe der Erkrankung bekanntlich eine der Wassermannschen Reaktion ähnliche Reaktion beobachtet (vielleicht darauf hin-

deutend, daß der unbekannte Erreger eine Spirochäte ist); nach mehreren Mitteilungen gibt die Salvarsanbehandlung der Krankheit, speziell der gefürchteten Rachenaffektion, einen milderen Verlauf. Bei *Lungengangrän* wird nicht selten (wahrscheinlich in den Fällen, wo Spirillen oder Spirochäten die Ursachen der Krankheit sind) durch Salvarsan rasche Heilung erzielt. Bei der namentlich in Japan beobachteten „*Rattenbißkrankheit*" scheint das Salvarsan nützlich zu sein, ohne eine ausgesprochene spezifische Wirkung zu zeigen. In der Tierheilkunde ist Salvarsan als Spezifikum gegen die *kontagiöse Brustseuche des Pferdes* ein wichtiges Mittel geworden.

Salvarsan ist auch bei Krankheiten angewendet worden, von denen man nicht weiß, ob Protozoen bei ihnen eine Rolle spielen. Es ist gefunden worden, daß große intravenöse Dosen Tiere mit sonst tödlicher *Milzbrandinfektion* retten können. Bei *Chorea* und *Anämien* wird von günstiger Wirkung berichtet; selbstverständlich wird man hier erst die gewöhnliche Arsenikbehandlung versuchen. Kürzlich wurde berichtet, daß kombinierte Behandlung von *Tetanus* mit Antitoxin + Salvarsan mehr leistet als Antitoxinbehandlung allein.

Äußerlich gebraucht man Salvarsan zur Pinselung bei Plauts oder Vincents Angina; die Ulzerationen heilen in der Regel schon im Laufe von 3—4 Tagen.

Bei einer so langwierig und unregelmäßig verlaufenden Krankheit wie der **Syphilis** kann ein zuverlässiges Urteil über den Wert eines Mittels erst abgegeben werden, wenn vieljährige Erfahrungen über das spätere Schicksal der behandelten Individuen vorliegen. Die bisher gewonnenen Resultate lassen sich kurz dahin zusammenfassen, daß das Salvarsan in der überwiegenden Zahl der Fälle im primären, sekundären und tertiären Stadium, sowie bei der malignen Lues, eine mächtige und namentlich viel raschere Wirkung zeigt als Quecksilber und Jod. Die spirochätenreichen Primäraffekte und Kondylome werden im Laufe von 1—2 Tagen parasitenfrei, und die Restitution des syphilitischen Gewebes erfolgt oft mit erstaunlicher Schnelligkeit. Die vollkommene Sterilisation des Körpers stößt jedoch, was die Rezidive aufs deutlichste beweisen, bei Syphilis auf weit größere Schwierigkeiten als bei Rekurrens und Frambösia. Dies gilt vor allem für die späteren Stadien der Krankheit, wo die Parasiten, wie die Bazillen bei der Tuberkulose, entweder eingekapselt sind oder sich in Herden, die spärlich vaskularisiert und dem Mittel daher schwer zugänglich sind, eingeschlossen befinden. Im allerersten Beginn der Krankheit sind die Bedingungen offenbar weit günstiger; es sind eine große Zahl von Fällen beschrieben, wo einige wenige intravenöse Injektionen, mit denen unmittelbar nach Auftreten des harten

Schankers (Sicherung der Diagnose durch Spirochätennachweis), aber vor dem Auftreten von Sekundärerscheinungen und positiver Wassermannscher Reaktion begonnen wurde, eine völlige Heilung herbeiführten, die kaum zu bezweifeln ist, nachdem viele solche Patienten mehrere Jahre beobachtet worden und mehrfach Reïnfektionen vorgekommen sind. Erfahrene Kliniker rechnen damit, daß man der konstitutionellen Syphilis in mindestens 90% der Fälle vorbeugt, wenn die Behandlung früh genug einsetzt und richtig ausgeführt wird. Auch bei schon positivem Wassermann werden Heilungen erzielt. Schon diese Möglichkeit einer abortiven Behandlung der Syphilis sichert dem Salvarsan seinen Rang als eins der wertvollsten aller Heilmittel.

Salvarsan ist also vor allem bei der primären Syphilis indiziert. Es ist auch in den späteren Stadien von großer Bedeutung, aber nicht ungefährlich wegen der Reaktionen (siehe unten), die eintreten können, wenn der Körper von Spirochäten oder spezifischen Krankheitsprodukten überschwemmt ist. Bei den metasyphilitischen Krankheiten, *Tabes* und *Paralyse*, scheint die Wirkung oft gering zu sein, man kann aber einen Versuch machen. Bei der *kongenitalen Syphilis* hat Salvarsan, ebenso wie Quecksilber, prophylaktische Bedeutung: ausreichende Salvarsanbehandlung während der Gravidität, am besten auch vor der Konzeption, sichert in einer überwiegenden Anzahl von Fällen eine gesunde Nachkommenschaft, während man bei unbehandelten syphilitischen Müttern, gleichgültig ob die Krankheit latent oder manifest ist, mit etwa 80% Infektion, bzw. Mortalität in dem zartesten Alter, rechnen muß.

Noguchi und Akotsu brachten Reinkulturen von Spirochaete pallida alle 14 Tage auf neue Nährböden, die Salvarsan in steigender Konzentration enthielten, und fanden, daß sie allmählich eine 5mal so große Resistenz gegen das Mittel wie zu Anfang erreichten. Auf die Therapie übertragen bedeutet das, daß man die primäre Syphilis, wo man noch nicht mit den unten zu erwähnenden Reaktionen zu rechnen hat, mit großen Dosen behandeln soll. Es ist nicht unwahrscheinlich, daß man bei Gebrauch wiederholter ungenügender Dosen riskiert, die schon von Ehrlich gefürchteten „arsenfesten“ Stämme (vgl. S. 463) zu erhalten. Selbst wenn die Giftfestigkeit nur temporär ist, geht dadurch kostbare Zeit verloren.

Nebenwirkungen. Die Gefahren und Nebenwirkungen des Salvarsans sind ein weites Gebiet, über das hier nur eine kurze Übersicht gegeben werden kann. Man kann sie zur leichteren Orientierung in drei Gruppen ordnen, nämlich: 1. Die in unmittelbarem Anschluß an die intravenösen Injektionen auftretenden Symptome. 2. Die

später eintretende Vergiftung. 3. Nebenwirkungen, die von dem Mittel und der Krankheit im Verein hervorgerufen werden.

1. Schon während der Injektion oder im Laufe weniger Stunden kann sich der *vasomotorische Symptomkomplex* einstellen, auch „nitroide Krise“ genannt wegen der Ähnlichkeit des Bildes mit einer Nitritvergiftung. Die Symptome bestehen in Injektion des Gesichtes und darauf folgender Blässe, Ödem der Lippen, Augenlider und Konjunktiva, bisweilen auch Husten (Larynxödem). Der Puls ist frequent, anfangs kräftig, später schwach, und es kann Bewußtlosigkeit eintreten. Der Zustand kann ein beunruhigendes Aussehen haben, ist aber selten gefährlich und ist kaum eine Salvarsanvergiftung, sondern gleicht eher dem anaphylaktischen Bild, das bekanntlich oft nach Injektion vieler körperfremder Substanzen, z. B. indifferenter Kolloide, beobachtet wird. Die individuelle Disposition ist sehr verschieden, am größten bei Personen, die auch in anderen Richtungen überempfindlich sind, z. B. bei Asthmatikern. Die Häufigkeit schätzt man auf etwa 5% bei der ersten Injektion, später weniger. Tritt dieser Symptomkomplex ein, so hört man mit der Injektion auf; verschwinden die Symptome rasch, so kann man vorsichtig fortfahren. Oft werden *Temperatursteigerungen* beobachtet, entweder unmittbar im Anschluß an die Injektion oder einige Stunden darnach. Bedeutendere Temperatursteigerungen scheinen besonders da vorzukommen, wo Wassermanns Reaktion schon positiv ist, und wo Spirochäten in großer Menge vorhanden sind, und haben wahrscheinlich dieselbe Ursache wie die analogen Symptome bei Rekurrens (s. S. 467).

2. Die später eintretenden Vergiftungen kommen wohl eher durch toxische Spaltungsprodukte, die im Körper entstehen, als durch das Salvarsan selber zustande. Die wichtigsten Erscheinungen sind folgende:

An die *Hauptsymptome* bei der Arsenikvergiftung erinnern Urticaria, Herpes und polymorphe Erytheme. Besonders wichtig ist die *exfoliative Dermatitis*, die sich Wochen und Monate halten und lebensgefährlich werden kann, wenn der Prozeß auf die Schleimhäute der Lunge übergreift (Bronchopneumonie). Namentlich nach zu großen Einzeldosen oder nach mehreren zu rasch aufeinander folgenden Injektionen können Erbrechen, Trübungen des Bewußtseins, Pupillenstarre, epileptiforme Krämpfe und Koma, die im Laufe von 3—4 Tagen in den Tod übergehen, auftreten. Bei Lumbalpunktion findet man erhöhten Liquordruck und die Obduktion ergibt Ödem und Blutungen des Gehirns, also das Bild einer *Encephalitis haemorrhagica.*

Eine gleichfalls fast immer tödlich verlaufende, einige Tage bis mehrere Wochen nach der Behandlung auftretende Nachkrankheit ist eine *akute gelbe Leberatrophie.* Sie beginnt mit plötzlich einsetzen-

dem Ikterus, der unter den gewöhnlichen Symptomen der genannten Krankheit innerhalb weniger Tage zum Tode führt. Ein zuweilen früh auftretender leichter Ikterus gilt als wenig gefährlich.

Auch Albuminurie wird beobachtet, doch selten ernstere Nierenerkrankung.

3. Noch häufiger als nach der Quecksilberbehandlung kommt es im unmittelbaren Anschluß an Salvarsaninjektionen zu Hautreaktionen: Wiederaufleben vorhandener Exantheme oder Auftreten von makulösen oder papulösen Effloreszenzen, wo diese vorher nicht sichtbar waren (Herxheimers Reaktion), also verschieden von den obenerwähnten toxischen Dermatitiden. Als spezifisch, d. h. von der Krankheit abhängig müssen ebenfalls verschiedene andere Nebenwirkungen angesehen werden, z. B. Ikterus bei Lebersyphilis, epileptiforme Krämpfe bei Hirnsyphilis und ferner die viel diskutierten „*Neurorezidive*", die hauptsächlich den Optikus, Akustikus und Facialis befallen. Man faßte diese anfangs als toxische Salvarsanwirkungen auf, doch ist diese Deutung aufgegeben, nachdem man die Erfahrung gemacht hat, daß sie durch eine neue Salvarsaninjektion oder durch energische Quecksilberbehandlung geheilt werden können. Man ist der Ansicht, daß alle diese Reaktionen entweder auf den durch den Tod der Spirochäten frei gemachten luetischen Toxinen oder auf einer gesteigerten Aktivität bei den überlebenden Spirochäten beruhen.

Die Sterblichkeit bei der Salvarsanbehandlung wird von A. J. Clarke (1923), wenn man die Todesfälle infolge fehlerhafter Anwendung ausschließt, für Salvarsan mit 1 : 13000 angegeben, für Neosalvarsan in Dosen bis 0,6 g mit 1 : 130000, in Dosen über 0,6 g 1 : 5000.

Behandlung der Vergiftung. Vermutet man eine abnorme Empfindlichkeit (Asthma), so kann man der vasomotorischen Reaktion durch intramuskuläre Injektion von 1 mg Adrenalin vorbeugen, später kann intravenöse Injektion die Reaktion abbrechen. Die Behandlung der hämorrhagischen Encephalitis besteht ebenfalls in frühzeitiger und energischer intravenöser Anwendung von Adrenalin. Nach Milian hat man hierdurch mehrmals anscheinend hoffnungslose Fälle gerettet. Calcium kann prophylaktisch gegen die vasomotorische Reaktion, gegen Exantheme und angeblich auch gegen Leberschädigung wirken. Es wird einfach in der Weise angewendet, daß Neosalvarsan (nicht Salvarsan!) in 5 ccm 10proz. $CaCl_2$-Lösung aufgelöst wird. Ansaugen des Blutes in die Spritze soll möglichst vermieden werden (Koagulation) und die Injektion langsam erfolgen. Die exfoliative Dermatitis wird nach mehreren neueren Mitteilungen mit ausgezeichnetem Erfolg mit intravenösen Injektionen von Natriumthiosulfat behandelt, die ersten 4 Tage 0,45, 0,60, 0,75, 0,9 g,

darauf 1,2 und 1,5—1,8 g mit einem Tag Zwischenraum (im ganzen also 6 Injektionen) stets in 10 ccm Wasser gelöst; Wesen der Wirkung unbekannt. In leichteren Fällen kann man sich damit begnügen, 1 g mehrmals täglich per os zu geben.

Als *Kontraindikationen* gelten jeder bedeutendere Schwächezustand, hohes Alter, beträchtlichere Degeneration des Zentralnervensystems, ernstere Zirkulationskrankheiten (Gefäßdegeneration, Aneurysmen, Herzfehler, starke Albuminurie, fötide Bronchitis, vorgeschrittene Lungentuberkulose, Ulcus ventriculi), sowie nicht luetische Dyskrasien, z. B. schwerer Diabetes und chronische Intoxikationen, z. B. Alkoholismus. Floride Syphilis fordert zur größten Vorsicht auf. Einige gehen sogar so weit, daß sie — aus Rücksicht auf die genannten Reaktionen — in dem sekundären Stadium von einer Salvarsanbehandlung vollständig absehen. Auch die Schwangerschaft wird als Kontraindikation angeführt, aber ganz mit Unrecht: der regelmäßige Verlauf der Schwangerschaft wird nicht gestört, und die Behandlung ist, wie oben erwähnt, von entscheidender Bedeutung für den Fötus.

Schicksal im Organismus und Ausscheidung. Das Salvarsan passiert den Körper teilweise unverändert und erscheint als solches im Urin schon 5—30 Minuten nach intravenöser oder intramuskulärer Injektion, teilweise geht es in unbekannte Verbindungen über. Die Hauptmenge des Arsens wird im Laufe der ersten Woche ausgeschieden, der Rest verläßt den Körper langsamer, so daß der Urin mehrere Wochen lang die Arsenreaktion gibt. Nach Fordyce und Mitarbeitern gehen relativ große Arsenmengen in die Milch über und finden sich dort noch längere Zeit nach beendeter Behandlung.

Es gibt jetzt verschiedene neuere mit Salvarsan verwandte Verbindungen, von denen einige im Abschnitt „Präparate und Dosen“ genannt werden sollen. Eine besondere Besprechung verdient das amerikanische von Loevenhart und Lorenz 1922/23 in die Syphilistherapie eingeführte **Tryparsamid,** dessen Arsen fünfwertig ist (Ehrlich legte hauptsächlich dem dreiwertigen Arsen parasitotrope Eigenschaften bei). Das Tryparsamid scheint nicht spirochätentötend zu sein. Es ist nämlich im primären und sekundären Stadium, sowie bei Gumma so gut wie unwirksam. Bei Hirnsyphilis hat es dagegen oft gute Wirkung. Sein Wert liegt vor allem darin, daß es bei *Paralysis generalis*, namentlich wenn die Behandlung im Frühstadium beginnt, sehr oft eine Besserung hervorruft, die sich einer vollständigen Heilung nähert. Auch bei der disseminierten *Sklerose* kann entschiedene Besserung eintreten; man hat dies als eine entzündliche Reaktion rings um die Herde gedeutet mit nachfolgender Erweichung des sklerotischen Gewebes. — Gegen *Trypanosoma Gambiense* (afrikanische

Schlafkrankheit) wirkt Tryparsamid spezifisch. Es ist auffallend wenig toxisch, selbst intravenöse Dosen von mehreren Gramm sind nicht unmittelbar gefährlich, aber es hat die ernste Schattenseite, daß relativ häufig Amblyopie auftritt; meist ist sie jedoch vorübergehender Natur. Eingeschobene Quecksilberbehandlung soll vorbeugend wirken.

Der Vorläufer des Salvarsans, das p-aminophenylarsinsaure Natrium oder **Atoxyl**, wirkt spezifisch sowohl bei Schlafkrankheit wie bei Syphilis, ist aber ein äußerst zweischneidiges Mittel, das die ernstesten Vergiftungen (vor allem Herabsetzung des Sehvermögens oder sogar Optikusatrophie und Blindheit) verursachen kann; die Anwendung der gegen Syphilis empfohlenen hohen Dosen ist daher zu riskant. Bei der Schlafkrankheit findet Atoxyl noch immer Verwendung.

Eine andere organische Arsenverbindung, die *Kakodylsäure*, ist speziell bei Tuberkulose sehr warm empfohlen worden, mit der Begründung, daß man in dieser Form große Arsenmengen ohne Schaden verwenden könne. Wie es scheint, liegen die Verhältnisse so, daß das intakte Molekül der Kakodylsäure oder ihr Ion, $(CH_3)_2AsO_2$, ungiftig ist, daß im Organismus aber eine Überführung in Arsenik oder Arsensäure, die in der gewöhnlichen Weise wirken, erfolgt. Wieviel von der aufgenommenen Kakodylsäure den Organismus ungespalten passiert und wieviel in anorganisches Arsen umgewandelt wird, weiß man indessen nicht (Heffter fand bei Psoriasispatienten, die mit kakodylsaurem Natrium behandelt waren, im Urin wechselnde Verhältnisse). Solange ihre Überlegenheit auf klinischem Wege nicht unzweifelhaft bewiesen ist, tut man daher besser, an dem genau dosierbaren Arsenik festzuhalten. Eine andere Schattenseite ist darin gegeben, daß die in reinem Zustande geruchlose Kakodylsäure sowohl bei innerer wie bei subkutaner Darreichung teilweise zu Kakodyloxyd, $(CH_3)_4As_2O$, oder vielleicht noch weiter zu Kakodyl, $(CH_3)_4As_3$, reduziert wird, die durch die Lungen ausgeschieden werden und der Exspirationsluft einen durchdringenden und äußerst widerwärtigen Geruch verleihen.

Präparate und Dosen.

Acidum arsenicosum, Arsenik, Arsentrioxyd, A_2O_3. Weiße, glas- oder porzellanartige Stücke oder weißes Pulver, schwer in Wasser löslich, leicht löslich in Alkalien. *Innerl.* 0,001—**0,005** pro dosi. Gern verordnet als sogenannte „*Pilulae Asiaticae*", für die es verschiedene Rezepte gibt, z. B. Acid. arsenicos. 0,5, Fruct. Piper. nigr. 5,0, Rad. Liquirit. 3,0, Mucilag. Gi. arab. q. s. F. pil. No C. Bei Lichen gibt man davon in der 1. Woche 2 Pillen tägl., in der 2. Woche 3 Pillen täglich usw. bis zu 6 Pillen oder 0,03 Arsenik pro die. In sehr hartnäckigen Fällen kann man auf 0,04—0,05 (8—10 Pillen) steigen. Bei Psoriasis gab Hebra monatelang 0,072 Acid. arsenicos. tägl., ohne daß Vergiftungssymptome erwähnt werden.

Granula Dioscoridis, kleine, weiße Pillen, wovon jede 1 mg Arsenik enthält. Ein bei der Verordnung oft befolgtes Schema, in Fällen, wo es auf rasche Wirkung nicht ankommt, ist, die ersten 2—3 Tage 3 Pillen tägl. zu geben, jeden 3.—4. Tag um 1 Pille zu steigen, bis man dreimal tägl. 5 Pillen (oder mehr) erreicht hat. Damit fährt man einige Wochen fort und reduziert dann in gleicher Weise die Anzahl der Pillen wieder. Bei Chorea bei älteren Kindern 2 Pillen dreimal tägl. längere Zeit.

Liquor Kalii arsenicosi, Liquor arsenicalis Fowleri, Fowlers Arseniktropfen, enthalten 1% Arsenik mit Hilfe von Kaliumkarbonat gelöst. *Innerl.* **0,1—0,5** = **2—10** Tropfen auf einmal. Wird oft folgendermaßen verordnet: Liq. Fowleri

10,0, Tinct. Gentian. 20,0, dreimal tägl. 10 Tropfen, jeden 3.—4. Tag um 2 Tropfen steigend bis auf 30 Tropfen dreimal tägl. Auch zur *subkutanen* Injektion verwendet.

Salvarsanum (Formel s. S. 466). Hellgelbes, wasserlösliches Pulver, das in evakuierten, mit einem indifferenten Gas gefüllten Ampullen von 0,1—0,6 g Inhalt in den Handel kommt. Der Luft ausgesetzt oxydiert es sich unter Braunfärbung und bedeutender Steigerung der Giftigkeit; darf daher nur frisch, aus unbeschädigten Ampullen entnommen, verwendet werden; der Rest ist wegzuwerfen. *Intravenös* in alkalischer Lösung mit 0,5prozentiger Kochsalzlösung verdünnt 0,3—0,4, *intramuskulär* in alkalischer oder saurer Lösung oder in Paraffin oder Öl suspendiert. *Abortivbehandlung:* Für Männer 0,4, für Frauen 0,3 intravenös aller 8—10 Tage, im ganzen 7—8 Injektionen. Über die zweckmäßigste Art des Vorgehens und über die Intensität, mit der man die Behandlung betreiben darf, sind die Meinungen noch geteilt. Über die wichtige Technik — vor allem einwandfreie Asepsis und frisch destilliertes und sterilisiertes Wasser — sowie die Bereitung der Lösungen wird auf Spezialwerke und die den Ampullen beigegebenen Gebrauchsanweisungen verwiesen. *Äußerl.* bei Angina Vincenti 2proz. Lösung in Glycerin zum Pinseln, 2mal tägl.

Neosalvarsanum, Verbindung von Salvarsan und formaldehydsulfoxylsaurem Natrium. Gelbliches, wasserlösliches Pulver. *Intravenös* in anderthalbmal so großen Dosen wie Salvarsan. Nach der Meinung der meisten Kliniker weniger wirksam, aber wegen der weit bequemeren Anwendung — kleinere Dosen werden einfach in 5 ccm, größere in 10 ccm destillierten und sterilisierten Wassers aufgelöst — jetzt das meistbenutzte Präparat. Größere Dosen als 0,6 dürfen nicht gegeben werden.

Salvarsannatrium, gelbliches, in Wasser lösliches Pulver. *Intravenös* in 1proz. Lösung; Dosen wie Neosalvarsan.

Silbersalvarsannatrium, braunes, in Wasser mit neutraler Reaktion leicht lösliches Pulver. Man beginnt die Behandlung mit *intravenösen* Injektionen von 0,1 und steigt in Abständen von nicht weniger als 4 Tagen auf 0,2 als Maximalgabe bei Frauen, 0,25 bei Männern. Voraussetzung für die Anwendung der größeren Dosen ist, daß die Patienten das Präparat gut vertragen. Bei geschwächten Patienten werden kleinere Anfangsdosen, z. B. 0,05, angewandt.

Neosilbersalvarsan. Braunes in Wasser lösliches Pulver. *Intravenös* in doppelt so großen Dosen wie das vorhergehende Präparat (also bei Frauen bis 0,4, bei Männern bis 0,5) in 6—8 ccm Wasser gelöst. 2 Injektionen wöchentlich, im ganzen etwa 12 Injektionen.

Sulfoxylsalvarsan, nur in 20proz. Lösung offizinell (Ph. Germ). *Intravenös* 1—2 ccm (= 0,20—0,40) mit Zwischenpausen von 3 Tagen, im ganzen 15 bis 20 ccm. Wirkt langsam und wird wohl selten gebraucht.

Myosalvarsan, ebenfalls in Lösung (Ampullen). Wird, wie der Name andeutet, *intramuskulär* angewandt und kann gebraucht werden, wo die Venen sich nicht zur Injektion eignen, oder bei Kindern und schwächlichen Personen. Dosen wie Neosalvarsan. Wirkt minder energisch und kann bei Abortivkuren Salvarsan oder Neosalvarsan nicht ersetzen.

Stovarsolum, Spirocidum, Natriumsalz der Oxyacetylaminophenylarsinsäure, weiße an der Luft haltbare Kristalle. Diese schon von Ehrlich bei den Vorarbeiten zum Salvarsan dargestellte Verbindung hat durch die Untersuchungen von Fourneau, Levaditi und Sazerac (1922) großes Interesse gewonnen, indem es sich herausstellte, daß es gleichzeitig mit oder einige Stunden

nach der Infektion innerlich genommen bei syphilisinfizierten Menschen (die sich freiwillig dem Experiment unterwarfen) und Kaninchen prophylaktisch wirkte. Als Heilmittel ist das Präparat entschieden schwächer als Salvarsan und Neosalvarsan und daher nicht zur Abortivbehandlung der primären Syphilis brauchbar, kann aber später abwechselnd mit andern Arsenverbindungen, Hg oder Bi angewandt werden. *Innerl.* 0,25 3—4mal tägl. jeden 2. Tag, im ganzen etwa 14 g in 28 Tagen; bei empfindlichen Patienten 3—4 Tage Pause nach jeder Woche. Als Prophylaktikum 0,25 4mal tägl. 2—5 Tage. Ist auch mit Erfolg gegen andere Protozooenkrankheiten, z. B. Rekurrens, Trypanosomiasis und Amöbendysenterie gebraucht worden. Bei Malaria ist Stovarsol nach Marchant und Cohen mindestens ebenso wirksam wie Chinin.

Tryparsamidum, Tryparsamid, leicht lösliche weiße Kristalle. Gegen Paralysis generalis *intravenös* 3,0 in 15 ccm frisch destillierten Wassers gelöst. 8 solche Injektionen wechseln mit 8 intramuskulären Hg-Injektionen (z. B. 40—60 mg Hg salicylic.) ab. Darauf 4 Wochen Pause, auf die wiederholte Behandlungskuren von je 8 Injektionen folgen, usw. bis zur Besserung.

Natrium arsanilicum, p-aminophenylarsinsaures Natrium, Atoxyl, $NH_2 \cdot C_6H_4 \cdot AsO_3HNa + 4\,H_2O$. Weißes, kristallinisches, geruchloses Pulver, in 6 Teilen Wasser löslich. *Subkutan* in 10proz. Lösung 0,04—**0,2** pro dosi in 2tägigen oder größeren Intervallen. Leichte Vergiftungen wurden nach Dosen von 0,2—0,3 und einer Gesamtdosis von etwa 2 g in 2 Wochen beobachtet. Das englische Präparat *Soamin* ist nahverwandt mit dem Atoxyl.

Natrium acetylarsanilicum, Arsacetin, Acetylverbindung des vorhergehenden, etwas weniger giftig, aber immer noch ein gefährliches Mittel. Weißes, lösliches Pulver. *Subkutan* 0,04—**0,2**. Ein anderer Entgiftungsversuch wird repräsentiert durch das:

Natrium cacodylicum, Natriumkakodylat, weiße, geruchlose, in Wasser sehr leicht lösliche Kristalle. *Innerl.* in Pillen oder Lösung bis 0,1 pro dosi, bis 0,3—0,4 pro die. *Subkutane* Tagesdosis 0,05—0,1.

Natrium methylarsenicicum, methylarsensaures Natrium, Arrhénal, $CH_3AsO_3Na_2 + 5\,H_2O$. Farblose, leicht lösliche Kristalle. *Innerl.* oder *subkutan* 0,025 bis 0,1 (Dos. max. **0,2**), am besten 0,05 pro die 5 Tage hintereinander, dann 1 Woche Pause, um schädliche Folgen zu vermeiden. Mit denselben Indikationen wie Arsenik angewandt.

Elarsonum, Strontiumsalz der Chlorarsenobehenolsäure, dargestellt und untersucht von E. Fischer und G. Klemperer; fast farbloses, unlösliches Pulver mit 13% As; im Handel in Tabletten je 0,5 mg As enthaltend. *Innerl.* mit den gleichen Indikationen wie Arsenik, bei Erwachsenen 2 Tabletten 3—4mal tägl., bei Kindern 1 Tablette 2—3mal tägl.

Arsenhaltige Mineralwässer. Das bekannte *Roncegnowasser* (Tirol) enthält im Liter 10 mg arsensaures Natrium und 11 mg Arsensäure. *Levico* (Tirol) liefert „Schwachwasser“ mit 0,9 mg und „Starkwasser“ mit 6 mg arseniger Säure im Liter. Alle diese Wässer enthalten gleichzeitig Eisen, werden in großem Maßstab versandt und eßlöffelweise eingenommen. Reicher an Arsen ist die kochsalzhaltige *Dürkheimer Maxquelle* mit 17,4 mg arseniger Säure im Liter; sie enthält wenig Eisen und ist daher zuweilen besser bekömmlich als die vorher genannten. Eine in Frankreich viel benutzte Quelle (5—6 mg As_2O_3 in 1 l Wasser) besitzt *Mont Dore* in Puy de Dome.

IV. Schwere Metalle.

1. Allgemeine Eigenschaften.

Unter den Arzneimitteln bilden die schweren Metalle eine eigene, einigermaßen wohlbegrenzte Gruppe, insofern als sich in ihren lokalen und allgemeinen Wirkungen, wie in ihren Resorptions- und Ausscheidungsverhältnissen gewisse generelle Regeln geltend machen. Diese sollen zur Vermeidung späterer Wiederholungen in diesem Einleitungskapitel erörtert werden.

Die **lokale Wirkung** der schweren Metalle ist von ihrer Affinität zu Eiweiß abhängig. Im Reagenzglas werden bekanntlich neutrale Eiweißlösungen von Metallsalzen gefällt; es scheidet sich ein Niederschlag von Metallalbuminat, d. h. salzartigen Verbindungen aus, in denen das Eiweiß als Säure fungiert. Derselbe Vorgang spielt sich ab, wenn ein lösliches Metallsalz oder Metalloxyd mit dem lebenden, feuchten Gewebe in Berührung kommt. Alles Eiweiß, das von der Metallverbindung erreicht wird, wird als Metallalbuminat gefällt und ist damit abgestorben. Ist die Eiweißfällung nur ganz oberflächlich, so wird die Wirkung adstringierend genannt, erstreckt sie sich in die Tiefe, so bezeichnet man sie als ätzend. Wie die Wirkung beschaffen ist, hängt sowohl von dem Metall des Salzes, wie von seiner Säure ab, die, wenn das Metall sich mit dem Eiweiß verbindet, frei wird und ihre selbständige Wirkung entfaltet. Die beiden Komponenten müssen daher jede für sich betrachtet werden.

Die meisten Metalle fällen das Eiweiß als einen unlöslichen, festen Belag, der das Gewebe bedeckt und so die Wirkung auf die Oberfläche beschränkt. Einzelne Albuminate dagegen haben eine lockrere Beschaffenheit oder sind im Überschuß von Eiweiß und in Salzlösungen (Chlornatrium) löslich; diese letzteren beschützen das darunterliegende Gewebe nicht und verhindern nicht, daß die Wirkung in die Tiefe dringt. Ein Typus für die erste Klasse von Metallen ist das Blei, für die zweite das Quecksilber, dessen Wirkungen noch dadurch verstärkt werden, daß es schon in sehr schwachen Konzentrationen ein ausgeprägtes Protoplasmagift ist. Zwischen diesen beiden Extremen stehen (mit dem Blei angefangen) die übrigen ungefähr in

folgender Ordnung: Eisen, Aluminium, Zink, Kupfer, Silber; sie stehen jedoch alle dem Blei näher als dem Quecksilber (Schmiedeberg).

Sehr häufig ist die Bedeutung der Säure für die lokale Wirkung größer als die des Metalls; am stärksten, d. h. am meisten ätzend wirken die Salze, die am leichtesten zu Ionen dissoziiert werden, nämlich Chloride und Nitrate. Dann kommen die Sulfate, und am schwächsten wirken die langsam dissoziierbaren Salze organischer Säuren, wie Essigsäure, Weinsäure und Zitronensäure. Die Verbindung von Blei mit der schwächsten Säure ergibt das am mildesten wirkende, rein adstringierende Salz, das Bleiacetat. Die Verbindung der stärksten Säure mit dem ätzenden Quecksilber liefert das korrosivste aller Salze, das Sublimat. Dies gilt jedoch nur, solange das Salz löslich ist; ist es unlöslich, so tritt keine chemische Reaktion ein und es wirkt nicht ätzend, auch wenn seine beiden Komponenten zu den stärkst wirkenden gehören (z. B. Kalomel). Einzelne in Wasser unlösliche Salze sind in Eiweiß löslich und können infolgedessen eine bedeutende Wirkung entfalten (Quecksilberjodid).

Aus der obigen schematischen Darstellung geht hervor, daß sich in der lokalen Wirkung der Metallsalze, je nach der wechselnden Kombination von Metall und Säure, alle Übergänge zwischen einer rein adstringierenden und einer rein ätzenden finden können. Ausschlaggebend ist die chemische Natur allein indessen nicht, denn auch die Zeitdauer und die Konzentration, in der eine Verbindung angewandt wird, haben Bedeutung. Eine Substanz, die in konzentrierter Lösung ein starkes Ätzmittel ist, wird zum Adstringens, wenn sie in verdünnter Lösung gebraucht wird. Auch die Affinität zu Wasser spielt eine große Rolle; ein hygroskopisches Salz hat stärkere Lokalwirkung als ein nicht hygroskopisches.

Resorptive Wirkung. Alle schweren Metalle sind giftig, aber da die meisten nur in äußerst geringen Mengen durch die Schleimhaut des Verdauungstraktus aufgenommen werden (s. unten), sind akute resorptive Wirkungen sehr selten. Was man akute Metallvergiftung nennt, ist meist nur Gastroenteritis, also eine lokale Wirkung. Chronische Metallvergiftung tritt ein, wenn längere Zeit hindurch die Resorption kleiner Mengen erfolgt ist; wenn, wie es gewöhnlich der Fall ist, die Ausscheidung noch langsamer erfolgt als die Aufnahme, so werden sich schließlich wirksame Mengen ansammeln. — Experimentell studiert man die Allgemeinwirkungen der Metalle, indem man subkutan oder intravenös Verbindungen injiziert, die nicht von dem Eiweiß oder den Alkalikarbonaten des Organismus gefällt werden; die gewöhnlichen Salze kann man nicht dazu verwenden, weil sie Blutkoagulation und ausgedehnte Kreislaufstörungen hervorrufen.

Die Allgemeinwirkungen der Metalle bieten bei oberflächlicher Betrachtung ein sehr verschieden geartetes Bild, doch zeigt sich bei näherem Zusehen eine gewisse Gleichförmigkeit, insofern als einzelne Grundzüge immer wiederkehren. Zu den regelmäßigen Vergiftungssymptomen gehört die Lähmung verschiedener Abschnitte des *Zentralnervensystems,* der häufig Krämpfe vorausgehen. Tritt der Tod nicht zu rasch ein, so verursachen viele Metalle *Zerstörung der roten Blutkörperchen* und *fettige Degeneration* verschiedener Organe, z. B. des Herzens. Nicht wenige bringen auch eine *periphere Gefäßlähmuug* hervor, die wahrscheinlich von gleicher Art wie die durch Arsen bewirkte ist. Eine wichtige Symptomreihe endlich, von der in den folgenden Beschreibungen von Metallvergiftungen die Rede sein wird, bilden *Entzündungen im Darmkanal* (Injektion, Ulzeration, Erbrechen und Durchfälle) und in den *Nieren* (Nephritis, Albuminurie). Daß die Entzündung gerade an den Stellen auftritt, wo die hauptsächlichste Ausscheidung erfolgt, spricht für ein ursächliches Verhältnis; doch kann sowohl die Darm- wie die Nierenaffektion eine Folge von Gefäßveränderungen sein.

Eine notwendige Bedingung für das Auftreten spezifischer Wirkungen ist, daß sich das Metall im Organismus in Verbindungen befindet, die zu Metallionen dissoziiert werden. Organische Metallverbindungen, die langsam dissoziiert werden, zeigen anfangs nur die Wirkungen des ganzen Moleküls, nicht die des Metalls. So ist die unmittelbare Wirkung des Bleitriäthyls eine Narkose, und erst wenn es nach mehreren Stunden im Organismus in dissoziierbare Verbindungen übergeführt ist, tritt die Wirkung des Bleiions auf. Bleibt eine solche feste Verbindung im Organismus ganz intakt, so verrät kein Symptom das Metall.

Resorption und Ausscheidung. Nur Quecksilber wird sehr leicht vom Darmkanal aus resorbiert, alle übrigen Metalle entweder gar nicht oder in geringer Menge. Auf welche Weise das Darmepithel den Metallen den Übergang in den Organismus verwehrt, ist unbekannt. Vielleicht steht die Verhinderung der Passage in Verbindung mit den Löslichkeitsverhältnissen der Albuminate. Andere Schleimhäute (weibliche Genitalien) scheinen sich ebenso wie der Darm zu verhalten. Von Wundflächen aus werden die Metalle dagegen meist leicht aufgenommen. Wenn in den folgenden Kapiteln häufig von schwieriger Resorption vom Darmkanal aus die Rede ist, so mag daran erinnert werden, daß es sich dabei nur um die unversehrte, epithelbedeckte Schleimhaut handelt. Werden die Salze in einer Form verabreicht, die Ätzung zur Folge hat, so erfolgt Resorption wie von jeder andern Wundfläche aus. Die aufgenommenen Metalle verlassen das Blut bald

und werden in verschiedenen Organen, meist für lange Zeit, abgelagert. Fast immer findet sich die größte Menge in der Leber, dann in Milz und Nieren, kleine Mengen auch in vielen andern Organen, u. a. im Gehirn. Die Ausscheidung erfolgt hauptsächlich in den Darmkanal, teils durch die Galle, teils durch die Schleimhaut vom Magen bis zum Dickdarm. Im Urin findet sich nur ein kleiner Teil, in andern Sekreten, z. B. Milch und Speichel, noch weniger.

In der Medizin sind die schweren Metalle bis vor kurzem entweder in reinem metallischem Zustand (Eisen, Quecksilber) oder in Form der gewöhnlichen anorganischen und organischen Salze, Oxyde und ähnlicher wohlbekannter Verbindungen benutzt worden. Jetzt versucht man als Arzneimittel auch die sogenannten **kolloidalen Metalllösungen** oder „**Sole**", neue Formen, die in ihrem Verhalten manche Abweichungen von den Eigenschaften zeigen, die wir gewöhnlich mit dem Begriff der schweren Metalle verbinden. Kolloidales Silber, Gold, Quecksilber, Platin usw. sind scheinbar leicht in Wasser löslich mit dunkler, meist brauner Farbe. Die Flüssigkeit wird aber auch bei starker Verdünnung nicht ganz durchsichtig und ist in Wirklichkeit keine Lösung, sondern eine Pseudolösung, eine äußerst feine Suspension von festen Partikeln, die so klein sein können, daß sie nicht einmal bei ultramikroskopischer Untersuchung sichtbar werden. Diese kolloidalen Lösungen wirken katalytisch und erinnern an Fermente. Wie Diastase, Emulsin, Hefe und enzymhaltiger Organsaft befördern sie in unendlich kleinen Mengen chemische Prozesse, z. B. die Spaltung von Wasserstoffsuperoxyd in Wasser und Sauerstoff. Als Beispiel für die Wirksamkeit mag erwähnt werden, daß Lösungen, die $^1/_{300000}$ mg Platin im Kubikzentimeter enthalten, noch deutlich katalytisch wirken. Eine interessante Ähnlichkeit mit einer Reihe von Fermenten zeigen die kolloidalen Metalle weiter in dem Punkte, daß sie von vielen Giften, z. B. Blausäure, gelähmt werden, aber die Vergiftung überstehen und ihre Aktivität wiedergewinnen können. Lange Aufbewahrung schwächt die Wirksamkeit, weil allmählich eine Koagulation zu größeren Partikeln erfolgt; schon leichtes Reiben des trockenen kolloidalen Quecksilbers, das harzähnliche Stücke bildet, genügt, um die Ausscheidung von Quecksilbertröpfchen zu veranlassen. Eine größere Haltbarkeit erreicht man durch Zusatz von Gummi, Eiweiß oder ähnlichen Stoffen zu den Lösungen („Schutzkolloide"). Ob die kolloidalen Metalle auch innerhalb des Organismus ihre Eigenschaften behalten und besondere Wirkungen entfalten können, ist nicht sicher bekannt. Direkt ins Blut injiziert erzeugen die kolloiden Metalle bei Säugetieren nicht die typischen Metallvergiftungen, sondern Temperaturerhöhung und Hyperleukozytose.

Ferner hat man gefunden, daß die Wirkung verschiedener Gifte und Bakterientoxine geschwächt wird, wenn man sie zusammen mit Lösungen von kolloidalen Metallen injiziert; man deutet dies als ein durch ihre große Oberfläche verursachtes Adsorptionsphänomen (vgl. Tierkohle S. 447). Es ist indessen möglich, daß alles dies nicht für die Metalle charakteristisch ist, sondern daß alle körperfremden, ins Blut gebrachten Kolloide eine gleiche Wirkung haben.

2. Antimon.

Antimon bildet in pharmakologischer Hinsicht ein Übergangsglied zwischen den schweren Metallen und dem Arsen, dem es sehr nahe steht, und das es in der Natur häufig begleitet.

Wirkungen. Die wichtigste Antimonverbindung, der Brechweinstein oder das *weinsaure Antimonyl-Kalium*, besitzt ebensowenig wie die entsprechenden Alkalidoppelsalze anderer Metalle an sich lokale Wirkungen, sie wird aber von Säuren in einfache Salze, die ätzend wirken, zerlegt. Daraus folgt eine eigentümliche Wirkung auf die **Haut**. Reibt man eine Salbe in die Haut ein, die fein verteilten Brechweinstein enthält, so ist das unmittelbare Resultat höchstens ein leichtes Erythem. Erst nach einigen Tagen, wenn ein Teil der Salbe tief eingedrungen ist und die inaktive Doppelverbindung von dem sauren Sekret der Hautdrüsen in ätzende Salze zerspalten worden ist, bilden sich um die Follikelmündungen rote Papeln, aus denen bald kleine Abszesse werden, die eine täuschende Ähnlichkeit mit Variolapusteln haben und weiße eingezogene Narben hinterlassen, die man nicht von Pockennarben unterscheiden kann.

Innerlich wirkt Brechweinstein, wie der Name sagt, **emetisch**. Ganz kleine Dosen erzeugen nur die andernorts (s. Apomorphin) als Nausea geschilderten Prodrome (Salivation, vermehrte Bronchialsekretion, Übelkeit). Dosen von 3—5 cg und darüber führen nach 10 Minuten oder etwas längerer Zeit Erbrechen herbei, auf welches ziemlich ausgesprochene Kollapssymptome: Blässe, kleiner Puls, kalter Schweiß, allgemeine Muskelerschlaffung folgen. Die emetischen Dosen können übrigens innerhalb weiter Grenzen schwanken. Zuweilen ist schon 1 cg genügend, anderseits wird angegeben, daß sehr hohe Dosen bei einzelnen Krankheiten (Pneumonie, Delirium tremens) nicht die gewöhnliche Wirkung haben. Selten bleibt die Magenentleerung aus, und es treten an ihre Stelle, wenn das Salz in den Darm gelangt ist, Durchfälle. Bei Tieren, die nicht zu brechen vermögen (Nager), ist dies die reguläre Wirkung. Zusatz von Opium unterdrückt das Erbrechen und läßt die Nebenwirkungen, nament-

lich die Schweißsekretion, stärker hervortreten. Die Magenentleerung wird reflektorisch durch die Vagusendigungen des **Magens**, die durch das Antimonsalz erregt werden, ausgelöst.

Der in den üblichen Dosen verabreichte Brechweinstein wird so rasch und vollständig entleert, daß eine nennenswerte Resorption nicht zustande kommt. Bleibt die emetische Wirkung dagegen aus, z. B. wenn Brechweinstein fehlerhafterweise bei narkotischen Vergiftungen gegeben worden ist, und waren die Dosen sehr hoch, so können sich **resorptive Wirkungen** zeigen, die den bei der akuten Arsenikvergiftung auftretenden außerordentlich ähnlich sind. Die choleraähnlichen Erscheinungen, die sich entwickeln, werden als noch heftiger beschrieben als bei der gastrointestinalen Arsenvergiftung und führen noch schneller zu Krämpfen, Anurie, Kollaps und Tod durch Herzlähmung. Als kleinste letale Dosis werden 0,65 bis 1,35 g angegeben.

Zugrunde liegt diesen Symptomen eine **Gefäßlähmung** von derselben Art, wie Arsenik sie hervorruft. Intravenöse Injektion von weinsaurem Antimonoxydnatrium ergab bei verschiedenen Säugetieren als hervorstechendstes Symptom ein kontinuierliches Sinken des Blutdrucks, das hauptsächlich durch periphere Paralyse der Gefäße des Unterleibes hervorgebracht war.

Wie sich das Antimon zu dem **Zentralnervensystem** der Säugetiere verhält, weiß man nicht mit Bestimmtheit. Die Tiere sterben unter Krämpfen sowie an Herz- und Atemlähmung, ohne daß es möglich ist zu entscheiden, inwieweit diese Symptome auf direkte Beeinflussung des Zentralnervensystems oder auf die Folgen der Gefäßparalyse und der Magen-Darmaffektion bezogen werden müssen.

Antimon ist gleich dem Arsen sehr giftig für verschiedene Protozoen und ebenso für mehrere größere tierische Parasiten (Bilharzia, Filariaarten). Kulturversuche haben gezeigt, daß niedere Organismen auch gegen Antimon erhöhte Widerstandsfähigkeit erwerben können.

Chronische Antimonvergiftung ist sehr selten. Die Symptome bestehen in beständiger Übelkeit, Anorexie, kardialgischen Schmerzen und Kopfweh, abwechselnd wässerigen Diarrhöen und Obstipation, Albuminurie, Herzschwäche und schließlich Marasmus. Antimonhaltige Kleidungsstoffe (Brechweinstein wird gebraucht, um Farbstoffe in Stoffen zu fixieren) können lästige Ekzeme verursachen.

Resorption und Ausscheidung. Selbst leichtlösliche Antimonverbindungen werden langsam resorbiert; sie verbleiben sehr lange im Organismus, namentlich in der Leber, wo die Hauptmenge abgelagert wird. Die Ausscheidung erfolgt allmählich durch den Magen und Darm, im Urin, in der Galle und Milch.

Therapeutische Anwendung. Auf Empfehlung von Paracelsus fanden zahlreiche Antimonpräparate im 16. Jahrhundert die aus-

gedehnteste Anwendung gegen ungefähr alle akuten Fieberkrankheiten und viele chronische Krankheiten, kamen aber bald in Mißkredit und wurden an einzelnen Orten, z. B. von der medizinischen Fakultät in Paris, sogar verboten. Später fanden sie wieder Eingang, und der Brechweinstein wurde die Hauptwaffe der antiphlogistischen Behandlung. Jetzt ist er mit Recht wieder verlassen worden; ob große Dosen Entzündungsprozesse zu kupieren vermögen, ist zum mindesten zweifelhaft, und die übrigen Wirkungen bei Fieberkrankheiten (Erniedrigung der Temperatur, Verringerung der Pulsspannung, Beruhigung delirierender Patienten usw.) sind nur als Kollapssymptome aufzufassen. Nicht emetische, nur Übelkeit und Muskelerschlaffung erzeugende Dosen wurden vor der Zeit des Chloroforms angewandt, um die Reposition von Luxationen und inkarzerierten Hernien zu erleichtern.

Innerlich benutzt man Brechweinstein in refrakten Dosen als *Expektorans bei Bronchitiden* mit spärlichem, zähem Sekret und in voller Dosis als *Emetikum*. Die emetische Wirkung ist rasch und sicher, zieht aber einen nicht unbeträchtlichen Kollaps und zuweilen mehrtägige Diarrhöe nach sich; in den sehr seltenen Fällen, wo Brechmittel heute zur Anwendung kommen, benutzt man lieber Apomorphin. Die Anwendung von Brechweinstein als Hautreizmittel ist so ziemlich aufgegeben.

Namentlich auf Grund der Erfahrungen englischer Ärzte in Ägypten und im Sudan hat die intravenöse Anwendung von Brechweinstein in den letzten Jahren eine große Bedeutung für die Behandlung von mehreren früher wenig beeinflußbaren Tropenkrankheiten erlangt. Die früher fast immer tödliche *Kala-Azar* (Leishmania Donowoni) und die *Bilharziakrankheit* (B. haematobia), woran mancherorts in Ägypten 80—90 Prozent der Bevölkerung leiden, werden einigermaßen sicher geheilt und ebenso die von *Filariaarten* hervorgerufenen Krankheiten. Bei *Malaria* soll die Wirkung zweifelhaft sein, bei der Orientbeule und Framboesia gut. Was die Schlafkrankheit anlangt, so scheinen die Erfahrungen noch nicht genügend zu sein. Die Injektionen rufen kein Erbrechen hervor — man hat 0,24 g auf einmal gegeben — und die Behandlung ist selten gefährlich (einige wenige Todesfälle), da die therapeutischen Dosen genügend weit unter den toxischen liegen. Als Nebenwirkungen werden erwähnt Metallgeschmack, Salivation, Übelkeit, Leibschmerzen und Diarrhöe, nach langdauernder Behandlung Exantheme. Albuminurie und Ikterus sind ernste Symptome, die den Abbruch der Kur notwendig machen.

Von **andern Antimonverbindungen** finden die *Schwefelverbindungen* und das *Antimonoxyd* eine sehr beschränkte Anwendung als *Expek-*

torantien. Sie werden von der Salzsäure des Magensaftes in so geringer Menge gelöst, daß sie kein Erbrechen, vermutlich aber vermehrte Bronchialsekretion hervorrufen.

Behandlung der Brechweinstein-Vergiftung. Magen und Darm werden ausgespült, auch wenn Erbrechen eingetreten ist. Als Gegengift gibt man Tannin, schwarzen Kaffee oder Tee, die schwerlösliches, gerbsaures Salz ausfällen, das man mit dem Magenschlauch entfernt. Auch Magnesia kann man anwenden wie bei der Arsenvergiftung. Bei Kollaps benutzt man die gewöhnlichen Exzitantien, gegen andauerndes Erbrechen und gegen Durchfälle Opium, Atropin, Eispillen und schleimige Mittel.

Präparate und Dosen.

Tartarus stibiatus, *Stibium kalio-tartaricum,* weinsaures Antimonylkalium, Brechweinstein, 2 ($C_4H_4O_6KSbO$) + H_2O. Weißes Pulver oder weiße Kristalle, in 17 Teilen kalten Wassers löslich. *Innerl.* als Expektorans 0,005—0,01 aller zwei Stunden, als Emetikum 0,03—0,05 pro dosi in wässeriger Lösung: Rp. Sol. Tartar. stibiat. 0,2 : 75,0; 1 Teelöffel aller 10 Minuten bis zur Wirkung. Dos. max. für Erwachsene **0,1**, für Kinder unter 2 Jahren 0,008, unter 4 Jahren 0,02. *Intravenös* in 1—5proz. Lösung. Bei *Kala-Azar* 0,02—0,10 Brechweinstein die ersten 5—10 Tage täglich, dann jeden 2. Tag und schließlich 2mal wöchentlich, im ganzen 2,5 g. Bei *Bilharzia* erst 0,06, später 0,12 g jeden 2. Tag bis zu einem Gesamtverbrauch von 2 g. Bei *Filariasis* wird dasselbe Schema befolgt.

Unguentum Tartari stibiati, 20% Brechweinstein. *Äußerl.* zu Einreibungen, erbsen- bis bohnengroße Portionen.

Stibium sulfuratum nigrum, Spießglanz, Antimontrisulfid, Sb_2S_3, Veterinärmittel.

Stibium sulfuratum aurantiacum, Goldschwefel, Antimonpentasulfid, Sb_2S_5, orangerotes, in Wasser unlösliches Pulver. *Innerl.* als Expektorans 0,05—0,2 pro dosi, bei Kindern 0,01—0,05.

3. Quecksilber.

Quecksilber ist in der Medizin neben dem Eisen und seit 1921 neben Wismut das wichtigste Metall und die heilenden Wirkungen, die es der Syphilis gegenüber entfaltet, machen es zu einem der wertvollsten und unersetzlichsten von allen Heilmitteln.

Wirkungen. Quecksilber ist ein ausgeprägtes Protoplasmagift. Die große Giftigkeit, die es **Mikroorganismen** gegenüber zeigt, wird durch Hg-Ionen bedingt und kommt infolgedessen den löslichen und dissoziierbaren Verbindungen, wie z. B. dem Sublimat, zu (über die Abhängigkeit der Wirkung von der Dissoziation s. die Tabelle S. 342).

Das Wachstum der meisten Mikroorganismen wird von Sublimat in Lösungen von 1 : 30000—20000 gehemmt, während sie erst von Lösungen von 1 : 2000 oder 1 : 1000 definitiv getötet werden; doch

wird angegeben, daß Tuberkelbazillen nach 24stündiger Einwirkung von $^{1}/_{10}$ proz. Lösung noch am Leben sind. Zu den Mikroorganismen, die am leichtesten unterliegen, gehört der Cholerabazillus, dessen Wachstum in Lösungen von 1 : 1 Million deutlich eingeschränkt wird und aufhört, wenn die Konzentration 1 : 300000 erreicht. Die Wirksamkeit wird von allen Substanzen gehemmt, die Quecksilber binden, und ist daher auf Wunden, wo es von Eiweiß gebunden wird, geringer.

Auch für die Zellen höherer Organismen ist Sublimat die giftigste von allen Quecksilberverbindungen. Schon die in der chirurgischen Praxis gebrauchten schwachen Lösungen rufen oft Reizung der **Haut** hervor (Sublimatekzem) und größere Konzentrationen bewirken binnen einigen Stunden oberflächliche Entzündung und Bläschenbildung, auf epidermisentblößten Stellen tiefe Wunden mit nekrotischem Grund. Die häufig benutzten subkutanen Injektionen von 1proz. Lösung erzeugen Schmerzen und fällen das Eiweiß in Form umfangreicher Infiltrate. Selbst das metallische Quecksilber kann, wenn es in fein verteiltem Zustande in intime Berührung mit der Haut kommt, Entzündung und, wenn es ins Gewebe injiziert wird, Abszesse hervorrufen.

Schleimhäute sind gegen dissoziierbare Quecksilbersalze außerordentlich empfindlich. Innerlich genommen gehört Sublimat zu den stärksten Ätzgiften, besonders im leeren **Magen,** wo es nur das Eiweiß der Schleimhaut vorfindet; ist eine größere Menge Mageninhalt anwesend, so wird das Metall zum Teil von diesem mit Beschlag belegt und die lokale Wirkung wird etwas abgeschwächt. Das klinische Bild (Schmerzen, blutiges Erbrechen, Kollaps) gleicht völlig der Vergiftung mit konzentrierten Mineralsäuren, und der Tod ist in den rasch verlaufenden Fällen hauptsächlich eine Folge der Ätzung. Wirkt diese nicht innerhalb 24 Stunden tödlich, so kommt es zu Resorption und einer Allgemeinvergiftung, deren Symptome unten zu schildern sein werden. Als kleinste *letale Dosis* wird 0,18 g angegeben. — Auf das Sublimat folgen in absteigender Reihe alle übrigen Quecksilberverbindungen. Die lokale Wirkung wird mit abnehmender Löslichkeit und Dissoziation abgeschwächt, so daß bis zum Kalomel herab, das ins Auge gebracht werden kann, ohne das zarte Epithel zu schädigen, alle Übergänge vertreten sind. Die Wirkung hängt jedoch nicht allein von der Beschaffenheit des Mittels selber, sondern auch von der der Applikationsstelle ab; so wird Kalomel im Darm ziemlich rasch in Verbindungen übergeführt, die einen genügenden Reiz ausüben, um Peristaltik auszulösen.

Resorptive Wirkungen. Die kleinen therapeutischen Dosen, die deutlich einen mächtigen Einfluß auf den syphilitischen Organismus

erkennen lassen, passieren den gesunden Organismus meistens scheinbar spurlos. Die einzige Wirkung, die man nach anhaltendem Gebrauch sehr kleiner Quecksilbermengen gesehen hat, ist eine ziemlich konstante Vermehrung der Diurese und Zunahme der Zahl der roten Blutkörperchen und des Körpergewichtes. Eine befriedigende Erklärung für diesen auffallenden Befund fehlt. Man hat an gehemmte Oxydation gedacht und zugunsten dieser Anschauung auf die bei Tieren beobachtete Fettablagerung hingewiesen, ferner an einen „formativen Reiz für die Blut- und Fettbildung", ähnlich dem, wie ihn Phosphor und zum Teil Arsenik auf das Knochengewebe ausüben.

Größere Einzeldosen oder fortgesetzte Zufuhr von mäßigen Quecksilbermengen rufen **Vergiftungen** hervor, die man der bequemeren Übersicht halber etwas schematisch als akute, subakute und chronische Quecksilbervergiftung unterscheiden kann.

1. Die *akute Vergiftung* entsteht, wenn in kurzer Zeit große Hg-Mengen resorbiert werden, und verläuft oft letal. Die Ursache kann verschieden sein, z. B. plötzliche Resorption intramuskulär injizierter, unlöslicher Präparate oder unvorsichtige Anwendung von Sublimat bei Operationen und Ausspülung des Uterus. Die resorptiven Wirkungen betreffen *Dickdarm* und *Nieren.* Nach einigen Tagen, selten schon nach ein paar Stunden, wird der Unterleib gespannt und empfindlich, es treten heftige Leibschmerzen auf, und unter unaufhörlichen Tenesmen kommt es zu anfangs fäkulenten, später blutige Membranen und Schleimhautelemente enthaltenden Entleerungen. Gleichzeitig oder kurz darauf wird die Urinsekretion spärlich, und der Urin enthält Eiweiß, Blutkörperchen und Nierenepithel. Zu diesen Symptomen gesellt sich ein kleiner, fadenförmiger Puls, geschwächte und unregelmäßige Atmung, Sinken der Temperatur und alle andern Zeichen eines schweren Kollapses, und der Patient stirbt nach einigen Tagen an Erschöpfung und Herzlähmung oder nach einigen Wochen infolge der darniederliegenden Nierenfunktion. Bei der Sektion finden sich hämorrhagisch-ulzeröse Entzündung des Cöcum und Colon, ferner parenchymatöse Nephritis und sehr oft, aber nicht immer, sogenannte Kalkinfarkte in den Nieren, d. h. weiße Ablagerungen von Calciumphosphat und -karbonat in den Epithelzellen und Harnkanälchen, deren Lumen völlig verschlossen sein kann.

2. Die subakute, „therapeutische" *Vergiftung* entsteht durch andauernde Darreichung mäßiger Mengen des Mittels und wird leichter durch metallisches Quecksilber und Kalomel als durch lösliche Verbindungen hervorgerufen. Das Hauptsymptom ist die *Stomatitis mercurialis.* Die ersten Anzeichen sind ein unangenehmer Metallgeschmack (der bei vielen indessen gleich auftritt und keine ominöse Bedeutung

hat), Foeter ex ore, Schwellung und Rötung der Zahnfleischspitzen; die Zähne erscheinen dem Gefühl „lang“, sie sind etwas locker und beim Kauen empfindlich, die Mundhöhle ist etwas feuchter als normal und der Speichel fadenziehend. Heutzutage sieht man selten mehr als dieses Anfangsstadium, denn man setzt sofort die weitere Hg-Zufuhr aus, und nach einigen Tagen geht die Affektion zurück. Läßt man sie weiter fortschreiten, so stellt sich die gefürchtete *Merkurialsalivation, Ptyalismus mercurialis*, ein. Das Zahnfleisch, die Zunge, deren Seitenränder tiefe Eindrücke von den Zähnen zeigen, die ganze Mundschleimhaut und die Tonsillen schwellen an, und alle kleinen und großen Speichel- und Schleimdrüsen beginnen eine profuse Sekretion, die im Tag 2—5 Liter betragen kann. Schreitet die Krankheit noch weiter fort, so kommt es zu Gangrän und tiefen Wunden in der Schleimhaut, Periostitis, Nekrose des Alveolarrandes und Verlust von Zähnen. Diese abschreckenden, jetzt nicht mehr vorkommenden Formen konnten in vergangener Zeit, wo die Auffassung herrschte, Quecksilber müsse, um die Syphilis zu heilen, bis zur „gründlichen Salivation“ angewandt werden, den Tod durch Behinderung der Ernährung, Entkräftung, Infektion und septisches Fieber herbeiführen. *Darmaffektion* ist bei der subakuten Form weniger häufig und begleitet in Form von Leibschmerzen, Meteorismus und Diarrhöe von der oben beschriebenen Art gewöhnlich nur die schwereren Fälle. Auch die Nieren können in ähnlicher Weise wie bei der akuten Vergiftung, aber in leichterem Grade angegriffen sein.

Sehr selten sieht man verschiedene *Hautleiden* (resorptive, also verschieden von denen, die lokale Behandlung der Haut mit Hg hervorrufen kann): Urticaria, Ekzem, ausgebreitete Erytheme, Roseola, Haarausfall. Diese gehen meist nach 2—3 Wochen zurück, können aber auch monatelang fortbestehen.

3. Die *chronische Vergiftung* entsteht bei langanhaltender Aufnahme von sehr kleinen Quecksilbermengen und wird besonders bei Arbeitern beobachtet, die sich jahrelang in Gruben, Schmelzhütten, Spiegelfabriken usw. mit diesem Metall beschäftigen. Bei dieser Form treten Erscheinungen von seiten des *Zentralnervensystems* in den Vordergrund. Die charakteristischen Symptome sind: *Erethismus mercurialis*, eine eigentümliche psychische Erregbarkeit, die sich in Unruhe, Angst, Schlaflosigkeit, Verlegenheit und Unbehilflichkeit, unmotivierten Zornesausbrüchen und ähnlichen Zeichen von Störung des geistigen Gleichgewichtes äußert, und *Tremor mercurialis*, der sich anfangs als Intentionstremor zeigt, aber später in choreaähnliche Zustände oder heftige Konvulsionen übergehen kann. Hieran schließen sich noch viele andere Symptome, wie Paresen, die verschiedensten Sensibili-

tätsanomalien, psychische Depression (Hypochondria mercurialis), Verdauungsstörungen, langwierige Diarrhöen, ab und zu Mundaffektion. Alles dies führt schließlich zu einer Schwächung, die einen günstigen Boden für Tuberkelbazillen vorzubereiten scheint, denn oft ist Lungentuberkulose die schließliche Todesursache.

Über die *Wirkung des Quecksilbers auf verschiedene Organe und Funktionen* ist folgendes hinzuzufügen.

Für die Veränderungen im **Verdauungskanal** ist charakteristisch, daß sie sich fast ausschließlich in Mundhöhle und Dickdarm finden, während Magen und Dünndarm beinahe verschont bleiben. Diese bestimmte Lokalisation läßt sich auf verschiedene Umstände zurückführen. Die wichtigste Ursache ist darin zu suchen, daß das Quecksilber in den Dickdarm und die Mundhöhle ausgeschieden wird, als Zellengift wirkt und die Schleimhaut leicht verletzbar macht. Eine wichtige Rolle spielen ferner infizierende Fäulnisprozesse, die am reichlichsten im Dickdarm und an den Zähnen, wo sich leicht Speisereste festsetzen, vorhanden sind. Der Mundaffektion kann bekanntlich allein durch Reinlichkeit vorgebeugt werden, und sie tritt selten bei zahnlosen Individuen auf. Den Anlaß zu Schleimhautläsionen geben wahrscheinlich mechanische Beschädigungen, denen die Mundschleimhaut während des Kauens und die Dickdarmschleimhaut bei der Passage der festen Exkremente ausgesetzt sind.

Die Salivation ist zum Teil reflektorisch, durch die Entzündung der Schleimhaut hervorgerufen; sie kann aber auch profus sein, ohne daß eine stärkere Stomatitis vorhanden ist, und muß dann darauf beruhen, daß das in den Drüsen ausgeschiedene Metall die absondernden Zellen oder die sekretorischen Nerven reizt. In manchen Fällen wird die starke Sekretion durch Atropin eingeschränkt.

Größere Dosen fein verteilten metallischen Quecksilbers oder seiner unlöslichen Verbindungen wirken **abführend.** Diese in der Therapie viel benutzte Eigenschaft ist von der Bildung löslicher, lokal reizender Verbindungen im Darm abhängig und hat nichts mit der resorptiven toxischen Diarrhöe zu tun.

Wegen der grünen Farbe, die die Entleerungen nach Kalomel häufig annehmen, hat man dieses Mittel für gallentreibend angesehen. Neuere Untersuchungen an Gallenfistelhunden und an Menschen mit Gallenfisteln haben indessen keine Vermehrung der Gallenmenge ergeben. Vielleicht ist die Farbe durch die antiseptische Wirkung des Quecksilbers, die den grünen Gallenfarbstoff konserviert, bedingt, möglicherweise wird sie durch im Darm gebildetes Schwefelquecksilber hervorgerufen. Daß die Darmfäulnis eingeschränkt wird, geht daraus hervor, daß die Ausscheidung der gepaarten Schwefelsäuren im Urin abnimmt.

In größeren Dosen steigert Kalomel die **Diurese,** aber in höchst launischer und unregelmäßiger Weise, worüber unten mehr. Über die Natur der Wirkung sind die Anschauungen verschieden. Der verbreitetsten Annahme zufolge soll das in den Nieren ausgeschiedene Metall das Epithel zur Tätigkeit anspornen.

Die **Zirkulation** scheint im allgemeinen nicht von Quecksilber beeinflußt zu werden. Nur bei den ganz akut verlaufenden Vergiftungen deutet die Beschaffenheit des Pulses auf Herzlähmung, und man hat in solchen Fällen fettige Degeneration des Herzens nachgewiesen. Bei Tieren ruft intravenöse Injektion löslicher Hg-Salze plötzliches und starkes Fallen des Blutdruckes hervor, das hauptsächlich durch Herzschwäche, teilweise auch durch Gefäßlähmung bedingt ist.

Stoffwechsel. Bei einem Syphilitiker wurde die Stickstoffausscheidung während einer Schmierkur, die bis zum Auftreten von Salivation fortgesetzt wurde, weder vermehrt noch vermindert. Bei Sublimatvergiftung findet sich oft Zucker im Urin, und das Glykogen der Leber verschwindet. Andere Stoffwechselwirkungen siehe oben unter resorptive Wirkungen, S. 485.

Resorption, Verteilung und Ausscheidung. In Dampfform oder fein verteiltem Zustand wird das *metallische Quecksilber* sehr leicht von allen Applikationsstellen aus (Haut, Lungen, Darmkanal, subkutanes Gewebe) resorbiert. In der gewöhnlichen flüssigen Form dagegen wird es, wie die alte Behandlung des Ileus mit großen inneren Quecksilberdosen zeigt, vom Darm aus so langsam resorbiert, daß selten Vergiftung eintritt. Die *unlöslichen Salze* werden vom Darmkanal aus resorbiert, aber nicht sehr rasch; Kalomel hat daher in wiederholten kleinen Dosen resorptive Wirkung, aber nicht in einer größeren Einzeldosis, die laxierend wirkt und binnen einigen Stunden entleert wird. In dem subkutanen Gewebe und in den Muskeln erfolgt die Resorption des Metalles und der unlöslichen Verbindungen ohne Regelmäßigkeit bald schnell, bald langsam. Die *löslichen Verbindungen* gehen aus dem Darmkanal ziemlich rasch in die Zirkulation über, durchdringen aber nicht die gesunde Haut. Alle Quecksilberverbindungen unterliegen bei der Resorption der gleichen chemischen Veränderung; sie bilden mit Eiweiß Verbindungen, die in überschüssigem Eiweiß und Chlornatrium löslich sind, oder Doppelsalze aus Quecksilberalbuminat und Kochsalz. In solchen Verbindungen zirkuliert das Quecksilber und verteilt sich, unabhängig von Applikationsform und Eingangspforte, stets in derselben Weise im Organismus. In größter Menge wird es in den Nieren abgelagert; dann in der Leber und endlich in geringen Spuren in allen andern Organen. Im Blut fand Lomholt im Verlauf

von Quecksilberkuren 1—3 mg Quecksilber per Liter. Die Hauptmenge wird mit dem Stuhl und im Harn ausgeschieden, und kleine Mengen in allen möglichen Sekreten oder Exkreten. Von der Mutter geht Quecksilber in den Fötus über.

Nach den gewöhnlichen Kuren bei Syphilis enthält der Urin mehrere Monate lang Quecksilber. Wann die Elimination aufhört, ist schwer zu bestimmen, weil sie gegen den Schluß hin mit Unterbrechungen erfolgt, so daß der Urin mehrere Tage oder Wochen quecksilberfrei sein kann, worauf wieder eine schwache Ausscheidung einsetzt. Bei Patienten, deren Urin einige Zeit quecksilberfrei war, kann das Metall bei ausscheidungsbefördernder Behandlung (warme Bäder) wieder zum Vorschein kommen. Es handelt sich also um eine Aufspeicherung, bei der die letzten Reste lange zurückgehalten werden.

Therapeutische Anwendung. Quecksilber ist lange Zeit das souveräne Mittel gegen **Syphilis** gewesen. Im Orient ist es, solange die historischen Berichte zurückreichen, gebraucht worden, in Europa wurde es als Antiluetikum bei der großen Syphilisepidemie um das Jahr 1500 bekannt. Der übertriebene Gebrauch und die daraus entspringenden häufigen Vergiftungen riefen bald eine starke Reaktion hervor. Noch lange, nachdem die Anwendung des Mittels in vernünftige Bahnen gelenkt war, behielt es viele Gegner, von deren Seite gelehrt wurde, daß Quecksilber die Krankheit verschlimmere. Ja, man verstieg sich sogar zu der Behauptung, die konstitutionelle Syphilis sei nichts weiter als eine Quecksilbervergiftung. Der Streit darüber ist längst dahin entschieden, daß das Quecksilber als unentbehrliches Heilmittel gegen Syphilis anerkannt ist.

Quecksilber wirkt auf alle drei Stadien der Krankheit (auf das erste jedoch nur schwach) und die Wassermannsche Reaktion wird nach ausreichenden Kuren in der Regel negativ. Der Einfluß auch auf die latente Krankheit tritt im Schicksal der Nachkommenschaft zutage — man hat beobachtet, daß Kinder latent syphilitischer Mütter nach Quecksilberbehandlung gesund blieben, aber der kongenitalen Syphilis verfielen, wenn die Behandlung vernachlässigt wurde.

In den Jahren nach der Entdeckung der Spirochäte ging man von der Anschauung aus, daß die heilende Wirkung auf einer direkten Abtötung oder Entwicklungshemmung der Parasiten beruhe. In neuerer Zeit sind viele geneigt, eine auf indirekte Weise erzeugte Verschlechterung der Lebensbedingungen für die Spirochäten oder eine Steigerung der Abwehrtätigkeit des Organismus durch vermehrte Antikörperbildung (Reiztherapie, Protoplasmaaktivierung) als das Wesentliche anzusehen. Als Argument gegen eine wirkliche Desinfektion des Körpers wird unter anderem angeführt, daß die Spirochäten in Serum

leben können, dem man doppelt soviel Quecksilber zugesetzt hat, als die höchste Konzentration beträgt, die man bei Hg-Kuren im Blute erreichen kann (Kissmeyer). Ähnliche Anschauungen werden von mehreren Seiten auch in bezug auf Salvarsan und Wismut geltend gemacht.

Während man früher Kuren einleitete, wenn sich Symptome zeigten, in den oft langen symptomfreien Zwischenzeiten aber nichts vornahm, ist jetzt die von Fournier begründete *chronisch-intermittierende Behandlung* zur Herrschaft gelangt. Diese richtet sich gegen die Krankheit selber, nicht nur gegen die Symptome, und geht darauf aus, den Organismus unter einer mehrjährigen Quecksilberwirkung zu halten. Das infizierte Individuum ist mehrere Jahre lang syphilitisch, ob es Symptome aufweist oder nicht, und muß daher auch in den Latenzperioden mit spezifischen Mitteln behandelt werden.

Praktisch wird die chronisch-intermittierende Behandlung so durchgeführt, daß man nach einem bestimmten Plan, in der ersten Zeit häufige und gründliche, später seltenere und kürzere Kuren verordnet, ohne Rücksicht darauf, ob die Krankheit Symptome zeigt oder nicht. So fährt man mit abnehmender Intensität mit Quecksilber, Arsen oder Wismut, 4—5 Jahre fort. Es herrschen verschiedene Meinungen über die Strenge der Forderungen, und man hat verschiedene Regeln aufgestellt, bezüglich deren auf Speziallehrbücher verwiesen wird. Hier sei nur hinzugefügt, daß man namentlich für die späteren Stadien der Krankheit einen sehr wertvollen Anhaltspunkt in der Wassermannschen Reaktion erhalten hat; positiver Ausfall indiziert Behandlung, die zu wiederholen ist, bis die Reaktion dauernd negativ bleibt. Doch sei daran erinnert, daß man bei lange und oft behandelten Patienten nicht selten eine schwach positive Reaktion findet, die hartnäckig sowohl Quecksilber wie Salvarsan widersteht.

Die viel diskutierte Frage, wann die Behandlung ihren Anfang zu nehmen hat, ist definitiv dahin entschieden, daß man nicht auf das Auftreten von Sekundärerscheinungen warten, sondern sofort beginnen soll, sowie der harte Schanker diagnostiziert ist. Diese Frage hat übrigens weniger Interesse jetzt, wo die obligatorische Behandlung der Initialsklerose in intravenösen Salvarsaninjektionen besteht. Über die Erfolge der augenblicklich eingeleiteten Quecksilberbehandlung weiß man bisher mit Sicherheit nur, daß sie den Ausbruch der Sekundärerscheinungen verzögert. Vielleicht glückt es in seltenen Fällen, den konstitutionellen Symptomen ganz vorzubeugen.

Quecksilber wird bei Syphilis auf viele Arten angewandt:

1. Die *Schmierkur* besteht darin, daß täglich in wechselnde Hautpartien ein bestimmtes Quantum Quecksilbersalbe eingerieben wird.

Die gewöhnlichen Dosen betragen 3—5 g täglich für die Dauer von 20—30—40 Tagen.

Der Wechsel zwischen verschiedenen Hautpartien (z. B. 1. Tag — linkes Bein, 2. Tag — rechtes Bein, 3. Tag — linker Arm, 4. Tag — rechter Arm, 5. Tag — linke Brust- und Bauchseite, 6. Tag — rechte Brust- und Bauchseite, 7. Tag Pause und warmes Bad) liegt in der hautreizenden Eigenschaft der Salbe begründet; es tritt leicht ein pustulöses, juckendes Exanthem auf, wenn immer dieselbe Stelle benutzt wird. Der Vorzug der Inunktionskur besteht in der energischen, dauernden, aber gleichzeitig ungefährlichen Wirkung und in der dabei geübten Schonung des Magens; ihre Schattenseiten sind, daß die täglichen Einreibungen beschwerlich und unangenehm sind, und daß die wirkliche Größe der Dosen ganz unbekannt ist, da die Hauptmenge des Quecksilbers an der Luft verdampft. Quecksilber kann nach einem Tage im Urin nachgewiesen werden und ist noch einige Monate nach beendeter Kur vorhanden. Die Resorption erfolgt zum Teil dadurch, daß das von der Haut verdampfende Metall eingeatmet wird, zum Teil, indem das in die Ausführungsgänge der Hautdrüsen eingepreßte Quecksilber langsam aufgelöst wird. Einzelne (Welander u. a.) haben das Hauptgewicht auf die Aufnahme durch die Lungen gelegt und die Schmierkur im wesentlichen als eine *Inhalationsbehandlung* aufgefaßt. Diese Auffassung führte zur Herstellung von Präparaten, die nur darauf berechnet sind, durch die Lungen aufgenommen zu werden, z. B. das *Merkuramalgam* oder Merkuriol, ein trockenes Pulver, das in Beuteln auf Brust oder Rücken getragen wird und unaufhörlich Quecksilberdämpfe liefert. Nach einem von Farup ausgeführten Selbstversuch erfolgt die Resorption rasch, und der Urin enthält noch 5 Monate nach Schluß der Kur Quecksilber. Die klinischen Resultate scheinen dafür zu sprechen, daß diese Behandlung milder ist als die Schmierkur und sich nur dazu eignet, mit anderen energischeren Methoden abzuwechseln.

2. *Innere Anwendung.* Zu innerem Gebrauch werden vorzugsweise die Oxydulverbindungen des Quecksilbers verordnet, weil sie infolge ihrer Unlöslichkeit die Verdauung weniger als die ätzenden Oxydsalze beeinträchtigen. Die meiste Verwendung erfährt das Kalomel, das ziemlich leicht resorbiert wird und auffallend häufig Salivation hervorruft. Ein zweckmäßiges, milderes Präparat ist das gerbsaure Quecksilberoxydul.

Die interne Quecksilberbehandlung ist bequem, gilt aber als minder wirksam und erzeugt öfters Verdauungsbeschwerden und Diarrhöe.

3. Zu *Injektionskuren* werden teils lösliche, teils unlösliche Quecksilberverbindungen verwendet. Besonders die *subkutanen Sublimat-*

injektionen bieten manche Vorteile. Die Anwendung ist leicht, die Dosen lassen sich genau abmessen, die Wirkung tritt rasch ein und Salivation ist selten. Ursprünglich gab man 0,01 Sublimat täglich 20—30—40 Tage hintereinander, jetzt gibt man oft 0,02—0,05 mit einem Zwischenraum von einigen Tagen. Ein großer Nachteil ist, daß die Injektionen oft starke Schmerzen und langsam verschwindende Infiltrate (Eiweißfällung) hervorbringen. Die Bildung letzterer wird eingeschränkt, aber nicht verhindert, durch Zusatz von Kochsalz, das das Metallalbuminat auflöst. Außer dem Sublimat sind noch eine Menge lösliche, weniger reizende Verbindungen vorgeschlagen worden (siehe Präparate und Dosen).

Der Wunsch, dem Metall ein langes Verweilen im Organismus zu sichern, führte zu Versuchen, die löslichen Verbindungen durch *unlösliche Quecksilberpräparate,* die in die Muskulatur injiziert werden, zu ersetzen. Man verwendet hierzu hauptsächlich fein verteiltes metallisches Hg, Kalomel, Quecksilbersalizylat usw., etwa einmal wöchentlich. In technischer Hinsicht repräsentiert die Methode einen großen Fortschritt, da die ganze Kur mit wenigen Injektionen abgemacht ist; die Wirkung ist rasch und kräftig und schon am Tag nach der Injektion enthält der Urin mehr Quecksilber als bei irgendeiner andern Applikationsmethode (Bürgi). Leider sind diese Vorzüge mit verschiedenen Schattenseiten verbunden. Der Schmerz ist oft sehr heftig, es können sich Abszesse bilden und vor allen Dingen kann die Resorption unregelmäßig sein. Als die Methode noch neu war, sah man gelegentlich Vergiftungen, die man damit erklärte, daß die angelegten Depots von unlöslichen Verbindungen durch eine reaktive Entzündung eingekapselt und dann aus unbekannter Ursache resorbiert würden. Man vermeidet dies jetzt, indem man vorsichtigere Dosen verwendet und die Behandlung abbricht, wenn sich nach den ersten Injektionen harte Infiltrate bilden.

Als **Antiseptikum** wird Sublimat jetzt weniger gebraucht als früher. Auf Wundflächen wird seine Wirksamkeit dadurch geschwächt, daß das Metall zum Teil als Albuminat ausgefällt wird; die Affinität zum Eiweiß übt zugleich einen für die Heilung ungünstigen Einfluß auf den Wundboden aus. Was aber hauptsächlich die Anwendung beschränkt, ist die große Giftigkeit. Namentlich ist Gefahr bei *Ausspülung größerer Wundhöhlen, seröser Hohlräume und des Uterus,* weil die ausgedehnten Eiweißflächen das Metall rasch an sich reißen; die Lösung fließt scheinbar unverändert wieder aus, ist aber ärmer an Quecksilber geworden, das in Form von Albuminat zurückgehalten wird, resorbiert wird und die ernstesten Vergiftungen hervorrufen kann.

Einem der oben erwähnten Nachteile, nämlich der Schwächung der desinfizierenden Wirkung infolge des Ausfallens von Hg-Albuminat, begegnet man einigermaßen durch Kombination von Sublimat mit Kochsalz (Sublimatpastillen). Kochsalz hat auch die Eigenschaft, die Lösungen zu konservieren. Es bildet sich das haltbare Doppelsalz $HgCl_2 \cdot NaCl$, Sublimat in rein wässeriger Lösung wird dagegen unter Bildung eines Oxychlorids gespalten.

Manche Quecksilberpräparate werden bei verschiedenen *Hautkrankheiten* benutzt, die energisch wirkenden zur Ausrottung von *pflanzlichen und tierischen Parasiten* (z. B. Sublimat bei *Pityriasis versicolor* und *Sycosis barbae*, graue Salbe gegen *Pediculi*), die milderen, z. B. das weiße Präzipitat, bei *Ekzem*, und Kalomel als Streupulver gegen *Intertrigo* bei Kindern. Das gelbe Oxyd benutzt man in Salbenform bei *Blepharitis*, *Konjunktivitis* und *Keratitis*, und Kalomel wird bei leichteren Graden von Conjunktivitis ekzematosa ins Auge gestäubt; Jodkalium darf nicht gleichzeitig verordnet werden, da es in den Tränen ausgeschieden wird und zur Bildung von ätzendem Quecksilberjodid Veranlassung geben kann. Auch zur *lokalen Syphilisbehandlung* (tubercula mucosa usw.) verwendet man Kalomel und verschiedene andere Quecksilberverbindungen.

Als **Abführmittel** findet namentlich Kalomel Anwendung; kleine Mengen werden allmählich im Darminhalt aufgelöst und erregen in schonender Weise Peristaltik. Die Entleerungen erfolgen nach wenigen Stunden, sind halbfest und von mäßigen Kolikschmerzen begleitet. Laxierende und kleinere Dosen wirken auch *antiseptisch*, u. a. bei *Sommerdiarrhöe von Säuglingen*. Die früher angenommene abortive Wirkung großer Dosen bei *Typhus* ist zweifelhaft; wenn die Krankheit diagnostiziert wird, sind die Typhusbazillen längst aus dem Wirkungsbereich des Mittels verschwunden. Bei der epidemischen *Dysenterie* wird Kalomel in häufigen, kleineren Dosen (0,05) empfohlen. Zur langandauernden Anwendung als Laxans eignet es sich nicht, da ein Teil resorbiert wird und mit der Zeit unbeabsichtigte Nebenwirkungen hervorrufen würde. Sollte die Abführung nach einer größeren Dosis ausbleiben, so ist sie, gleichfalls mit Rücksicht auf die Resorption, durch ein anderes Mittel hervorzurufen. Die grüne, großen Gallenreichtum vorspiegelnde Farbe der Entleerungen hat früher das Kalomel in den Ruf eines auf die Leber wirkenden Mittels gebracht. Die hieraus abgeleiteten Indikationen gelten jetzt für zweifelhaft. Doch empfiehlt man auch in der letzten Zeit noch bei *Gallensteinkolik* einen Versuch mit 0,05 Kalomel jede Stunde oder aller zwei Stunden, bis Diarrhöe auftritt. Dosen von 100—500 g Quecksilber hat man bei *Ileus* angewandt, in der Absicht, daß sich das flüssige Metall durch

seine Schwere einen Weg bahnen sollte. Diese Methode ist jetzt durch chirurgische Behandlung verdrängt.

Schon die Ärzte des 18. Jahrhunderts wußten, daß verschiedene Quecksilberverbindungen, speziell Kalomel, **diuretische** Wirkung haben, aber diese Eigenschaft geriet in Vergessenheit, bis Jendrassik sie (1885) neu entdeckte. Die später gesammelte klinische Erfahrung hat gelehrt, daß Kalomel bei *Herzkrankheiten* häufig eine mächtige Diurese hervorrufen kann, selbst in Fällen, wo Digitalis versagt. Da bedeutende Dosen erforderlich sind, ist die Wirkung gewöhnlich von Salivation und Diarrhöe begleitet. Kalomel gehört als Diuretikum zu den heroischen Mitteln, die verlangen, daß der Allgemeinzustand nicht zu schlecht ist. Bei Nierenkrankheiten ist Kalomel kontraindiziert, bei Lebererkrankungen und Exsudation in serösen Höhlen versagt es oft. Überhaupt ist die Wirkung so unberechenbar, daß genaue Indikationen sich zurzeit nicht aufstellen lassen. Man ist gezwungen, selbst auszuprobieren; auch wenn jeder Effekt ausbleibt, kann ein neuer Versuch eine Woche später von Erfolg gekrönt sein. Auch Novasurol und Salyrgan werden jetzt als Diuretika gerühmt; sie dürfen nicht bei Nierenkrankheiten gebraucht werden.

Als *ableitendes*, *resorbierendes* und „antiphlogistisches" Mittel bei Entzündungen der verschiedensten Art genoß Kalomel früher großes Zutrauen. Jetzt werden graue Salbe oder Quecksilberpflaster nur noch selten bei *Phlegmonen*, *Drüsenschwellungen* usw. verordnet und es gilt für zweifelhaft, ob sie mehr leisten als andere Hautreizmittel.

Kontraindikationen. Quecksilber ist kontraindiziert bei großer Entkräftung und Anämie, falls diese Zustände nicht durch Syphilis verschuldet sind. Bei Albuminurie ist Vorsicht geboten; eine leichte Albuminurie bildet indes keine Kontraindikation, um so weniger, als sie so häufig bei Syphilis vorkommt, daß sie zum Krankheitsbild gehörig betrachtet werden muß. Schwangerschaft bildet kein Hindernis. Im Gegenteil, die Erfahrung hat gezeigt, daß Quecksilber bei Syphilis die drohende Abortgefahr verringert. Bei vorgeschrittener Lungentuberkulose ist von Quecksilber abzuraten, und die Behandlung der Syphilis ist bei solchen Patienten ja auch weniger wichtig. Als andere Kontraindikationen werden angeführt Dysenterie, Skorbut, ernstere Herzkrankheiten und sehr schlechte Verfassung des Zahnfleisches.

Behandlung der Quecksilbervergiftung. Die akute Sublimatvergiftung wird mit Magenspülung, Gerbsäure, Eiweiß und Milch behandelt. Der Salivation bei Quecksilberkuren beugt man fast immer durch sorgfältige Mundpflege (Bürsten der Zähne nach jeder Mahlzeit mit weicher Zahnbürste) und durch Gebrauch von chlorsaurem Kalium als Mundwasser vor.

Leichte Schwellung des Zahnfleisches macht keine Unterbrechung der Kur notwendig. Da die Ausscheidung teilweise durch den Darm erfolgt, muß die Abführung in Ordnung gehalten werden. Bei chronischer Vergiftung befördert man die Ausscheidung durch Jodkalium und warme Bäder.

Präparate und Dosen.

Hydrargyrum, Quecksilber, Hg, schweres, silberweißes, flüssiges Metall. *Innerl.* bei Syphilis mit Kreide als *Hydrargyrum cum Creta* (33% Hg), davon 0,2—0,3 tägl. für Erwachsene, 0,01—0,02 tägl. für kleine Kinder. Als Laxans und Antisyphilitikum braucht man in mehreren Ländern die sogenannten „Blauen Pillen", die nach verschiedenen Vorschriften hergestellt werden, z. B. Hydrarg., Mell. aa 5,0 Rad. Liquirit q. s. ad pilul. Nr. C. 1—4 Pillen tägl.

Unguentum Hydrargyri cinereum, Ung. Neapolitanum, Ung. cinereum, graue Salbe; 30% Hg. *Äußerl.* bei Syphilis 3,0—4,0—5,0—6,0 tägl. 20—30—40 Tage lang; zu den ersten Kuren sind nicht unter 150—200 g zu verwenden. Bei Phlegmone usw. ein erbsen- bis haselnußgroßes Stück. Darf nicht auf das Skrotum (Pediculi pubis) appliziert werden, da die Haut gangränös werden kann.

Oleum cinereum, graues Öl, 40% Hg. Tadelloses Präparat (am besten bei Spezialfabrikanten erhältlich) und kleine, genau graduierte Spritzen (Barthélemysche Spritzen) notwendig. *Intramuskulär* 0,2 ccm oder 0,08 Hg einmal wöchentlich 5 Wochen lang, darauf 5 Wochen Pause und dann wieder 5 Wochen Injektionen (Neißer). Man injiziert erst, nachdem man sich überzeugt hat, daß die Kanüle nicht eine Vene getroffen hat (Embolie), was sich durch Abfließen von Blut durch die Kanüle anzeigt, und hört mit der Behandlung auf, wenn sich harte, Hg einschließende Infiltrate bilden (vgl. S. 482).

Emplastrum Hydrargyri, Quecksilberpflaster, enthält 20% Hg. *Äußerl.* zur lokalen Behandlung von Gummaknoten und Ulzerationen.

Mercuriolum, Merkuramalgam, graues Pulver aus Aluminium- und Magnesiumamalgam bestehend. *Äußerl.*, 30—40 Tage lang wird auf dem Körper ein Beutel getragen, in dem 5,0 Merkuriol die ersten 5—10 Tage tägl., später jeden zweiten Tag, im ganzen etwa 100,0, eingestreut werden. Durch die Wärme und Feuchtigkeit des Körpers werden Mg und Al oxydiert, Hg verdampft und wird eingeatmet. Dasselbe Prinzip kommt bei Blaschkos „Mercolint", einem Stück Hg-imprägniertem Zeug, das als Gürtel getragen wird, zur Anwendung.

Hydrargyrum oxydatum, rotes Quecksilberoxyd, HgO. Gelbrotes kristallinisches Pulver. Selten *innerl.* als Antisyphilitikum 0,005—**0,02** 1—2 mal tägl. in Pulver oder Pillen. *Unguentum Hydrargyri rubrum,* rote Quecksilbersalbe, 10% HgO.

Hydrargyrum oxydatum via humida paratum, *Hydrargyrum oxydatum flavum,* HgO. Gelbes, amorphes Pulver, feiner verteilt und darum wirksamer als das vorige, Dos. max. **0,02**. *Unquentum Hydrargyri flavum,* gelbe Quecksilbersalbe, 5% HgO. *Äußerl.* bei Blepharitis, Konjunktivitis, Keratitis.

Hydrargyrum sulfuratum rubrum, Zinnober, HgS. Rotes Pulver; in dem veralteten Zittmanns Dekokt verwendet.

Hydrargyrum bichloratum, Merkurichlorid, Quecksilberchlorid, Sublimat, $HgCl_2$. Weiße Kristalle oder weißes Pulver, das sich langsam in 16 Teilen kalten Wassers löst. *Innerl.* 0,005—**0,02**, jetzt sehr selten angewandt. *Subkutan* bei Syphilis: Rp. Hydrarg. bichlorat. 0,5, Natr. chlorat. 2,5 Aqu. ad 50,0, 1 ccm tägl. 20—30—40 Tage, oder 2—5 ccm jeden 2.—5. Tag. *Äußerl.* als Antiseptikum

1 : 5000 bis 1 : 1000. Bei Gonorrhöe 1 : 20000, bei gonorrhoischer Vaginitis 1 : 2000. Empfohlen bei Erysipel als „Sublimatlanolin": Hydrarg. bichlorat. 0,5 Adip. lanae 4,50, Ol. oliv. 5,0. Zur Entfernung von Pigmentflecken, Epheliden und Teleangiektasien als Sublimatkollodium 1 : 10 (*Collodium corrosivum*) oder in Form von Umschlägen 1 : 100; nach einigen Stunden wird die gebildete Blase aufgeschnitten.

Pastilli Hydrargyri bichlorati, Sublimatpastillen, rote Pastillen, die 0,5 oder 1,0 Sublimat, Kochsalz und Farbstoff enthalten.

Hydrargyrum formamidatum solutum, gelöstes Quecksilberformamid, farblose Flüssigkeit; *subkutan* 1 ccm tägl. bei Syphilis. *Hydrargyrum peptonatum*, Quecksilberpeptonat, gelbliche Flüssigkeit; *subkutan* wie das vorhergehende Präparat. *Hydrargyrum succinimidicum*, Quecksilbersuccinimid, $[C_2H_4(CO)_2N]_2$ Hg, seidenglänzende, weiße Kristalle, in 25 Teilen Wasser löslich; *subkutan* 0,01 pro die. *Hydrargyrum cyanatum*, Quecksilbercyanid, $Hg(CN)_2$, farblose Kristalle, in 12—13 Teilen Wasser löslich. *Subkutan* 0,005—**0,01** tägl.

Hydrargyrum oxycyanatum, Quecksilberoxycyanid, gelbes, in 20 Teilen Wasser lösliches Pulver. *Pastilli Hydrargyri oxycyanati*, blaue Pastillen. *Äußerl.* bei Gonorrhöe 1 : 10000 bis 1 : 3000, für das Auge 1 : 3000, zur Händedesinfektion 1 : 1000.

Sublaminum, Quecksilbersulfat-äthylendiamin, weiße, in Wasser leicht lösliche Nadeln. *Subkutan* 1proz. Lösung mit 0,6% Kochsalz; 1,66 g entsprechen 1,0 g Sublimat. *Äußerl.* als Antiseptikum in Lösung 0,5—3,0 : 1000.

Hydrargyrum praecipitatum album, *Hydrargyrum bichloratum ammoniatum*, weißes Quecksilberpräzipitat, NH_2HgCl, weißes, in Wasser unlösliches Pulver. Wird angewandt als folgende Salbe:

Unguentum Hydrargyri album, 10% Salbe. Mild wirkendes Präparat. *Äußerl.* bei parasitären Hautkrankheiten und Ekzem.

Hydrargyrum bijodatum, Merkurijodid, Quecksilberjodid, HgJ_2, rotes Pulver, unlöslich in Wasser, löslich in Jodkaliumlösung. *Innerl.* 0,005—**0,02**. *Subkutan* Hydrarg, bijodat. 1,0, Kal. jodat. 0,35, Aqu. ad 50,0 $^1/_2$—1 ccm tägl.

Mergalum, Mergal, Gemisch von 1 Teil cholsaurem Quecksilber $(C_{24}H_{39}O_5)_2Hg$ und 2 Teilen Tanninalbuminat, das Schleimhautätzung verhüten soll; gelblich weißes, unlösliches Pulver. Im Handel in Kapseln zu 0,15, 3—6 Kapseln tägl. nach dem Essen.

Hydrargyrum chloratum, Kalomel und

Hydrargyrum chloratum vapore paratum, Dampfkalomel, Merkurochlorid, Quecksilberchlorür, Hg_2Cl_2. Weißes oder schwach gelbliches, unlösliches Pulver. *Innerl.* je nach dem Zweck in sehr verschiedenen Dosen. Bei *Syphilis*: bei Kindern 0,01—0,02, bei Erwachsenen 0,03—0,05 2—3mal tägl.; bei letzteren mit Opium als Antidiarrhoikum. Rp. Kalomel 3,0 Opii 1,0. F. pil. No LX, 2 bis 3mal tägl. 1 Pille. Als *Laxans*: 0,3—0,5—1,0. Bei Typhus als einleitende Behandlung 0,5 zweimal tägl. ein paar Tage. Als Laxans für Kinder 0,01—0,02 per Jahr. Bei *Kinderdiarrhöe* 0,01 zweimal tägl., oft zusammen mit Wismut. Rp. Kalomel 0,01, Bismut. subnitric. Sacchari aa. 0,2. D. in 8 plo, zweimal tägl. 1 Pulver. Als *Diuretikum*: 0,2 Kalomel + 0,02 Opium dreimal tägl. 3 Tage lang. Bleibt die Wirkung aus, so kann der Versuch nach einer Woche wiederholt werden. *Äußerl.* als Streupulver auf Ekzeme, kleinere nässende Hautflächen und zum Einstäuben ins Auge. *Intramuskuläre Injektionen* bei Syphilis: Rp. Calomel vapore parat. 1,0, Ol. oliv. oder Paraff. liquid. 10,0. Vor dem Gebrauch umzuschütteln. $^1/_2$—1 ccm einmal wöchentl. während 4—6 Wochen.

Chologenum, Chologen. Tabletten, die je 5 mg Kalomel enthalten, außerdem Podophyllin sowie aromatische Zusätze. Von vielen bei Cholelithiasis empfohlen. *Innerl.* 2—3 Tabletten tägl.

Hydrargyrum salicylicum, Merkurisalicylsäure $(OH)C_6H_3{<}{}^{CO}_{Hg}{>}O$, gewöhnlich Quecksilbersalicylat genannt, weißes, in Wasser fast unlösliches Pulver. *Innerl.* 0,01—**0,02** pro dosi, *intramuskulär* 0,05—0,1 einmal wöchentlich in Olivenöl oder Paraffin wie Kalomel.

Hydrargyrum thymolo-aceticum, weißes, kristallinisches, schwer lösliches Pulver. *Intramuskulär* wie das vorhergehende.

Modenolum und *Enesolum*. Beide Präparate, ersteres französisch, letzteres deutsch, bestehen aus einer Arsen-Quecksilbersalicyllösung und kommen in Ampullen in den Handel, die 2 ccm einer 3proz. Lösung enthalten. *Intramuskulär* 1 ccm tägl., nach 10—15 Tagen Pause, dann neue Injektionen.

Novasurolum, Doppelverbindung von Oxymerkuri-chlorphenyloxyessigsaurem Natrium und Veronal. *Subkutan* oder *intramuskulär* in 10proz. Lösung 2 ccm alle 2 Tage, etwa 20 Injektionen (Syphilis). Als Diuretikum 1—2 ccm 1—2mal wöchentlich, nach 10 Injektionen eine Pause.

Salyrganum, wasserlösliche, komplexe Hg-Verbindung des Salicylallylamid-o-essigsauren Natriums. Als Diuretikum *intravenös* oder *intramuskulär* in 10proz. Lösung 1—2 ccm 1—2mal wöchentlich (mit 1 ccm beginnend).

Hydrargyrum sozojodolicum, Sozojodolquecksilber (Sozojodolsäure siehe S. 236), gelbes, in Kochsalz- oder Jodkaliumlösung lösliches Pulver. *Intramuskulär*: Rp. Hydrarg. sozojodolic. 0,8, Kal. jodat. 1,6, Aquae 10,0. 1 Spritze wöchentlich, im ganzen 6—7mal.

Hydrargyrum jodatum flavum, Merkurojodid, Quecksilberjodür, Hg_2J_2, gelbgrünes, unlösliches Pulver. *Innerl.* bei Syphilis in denselben Dosen wie Kalomel und mit demselben Opiumzusatz.

Hydrargyrum tannicum oxydulatum, gerbsaures Quecksilberoxydul, dunkelgrünes Pulver. Zweckmäßiges und mildwirkendes Antisyphilitikum. *Innerl.* für Erwachsene 0,1 2—3mal tägl. in Pulvern oder Pillen nach den Mahlzeiten, wenn nötig mit Opium; für Kinder 0,01 per Jahr.

4. Eisen.

Eisen ist ein allgegenwärtiges Element. Es findet sich bei Tieren und Pflanzen, in jedem Wasser und im atmosphärischen Staub, und daß es überall in der festen Erdrinde vorhanden ist, kann man jeden Sommer sehen, denn entbehrte nur ein einziger Quadratfuß Erde des Eisens, so würden die Pflanzen dort nicht grünen. In physiologischer Hinsicht nimmt das Eisen eine Sonderstellung unter den schweren Metallen ein. Während die übrigen — nach Bertrand mit Ausnahme des Mangans — dem Organismus der höheren Tiere fremd sind, ist das Eisen ein notwendiger Bestandteil, der in den regelmäßigen Stoffwechsel eingeht, beständig ausgeschieden wird und beständig zugeführt werden muß. Im Pflanzenreich spielt es dieselbe wichtige Rolle. Die höheren Pflanzen vermögen, obgleich das Chlorophyll eisenfrei ist, diesen Farbstoff nicht zu bilden, wenn die Nahrung kein

Eisen enthält, und es spricht manches dafür, daß es auch für die niederen chlorophyllfreien Pflanzen notwendig ist.

Beim Menschen und bei den höheren Tieren findet sich die Hauptmenge des Eisens in den roten Blutkörperchen, aber es ist auch in den weißen Blutkörperchen vorhanden und kommt in bedeutenden Mengen auch bei wirbellosen Tieren, die keine unserm Blut entsprechende Flüssigkeit besitzen, vor. Wahrscheinlich ist Eisen ein Bestandteil von jedem Protoplasma.

Die Wirkungen der Eisensalze hängen von ihrer chemischen Beschaffenheit ab. In der langen Zeit, wahrscheinlich Jahrtausende, wo das Eisen als Heilmittel gedient hat, hat die Erfahrung, worauf als Erster Heubner hingewiesen hat, dem zweiwertigen Eisen, d. h. den Oxydul- oder Ferrosalzen oder dem Metall selber, das im Magen Ferrochlorid liefert, den Vorzug gegeben vor dem dreiwertigen Eisen, den Oxyd- oder Ferrisalzen. Der Unterschied zwischen diesen beiden Klassen von Verbindungen ist in den letzten Jahren eingehend von Starkenstein studiert worden und tritt deutlich bei einem Vergleich zwischen 2 Salzen, die die gleiche Säurekomponente haben, hervor, z. B. bei den Chloriden. Die für die praktische Medizin wichtigsten Resultate sind folgende:

Ferrochlorid reagiert neutral, fällt Eiweiß nicht, ist daher Schleimhäuten gegenüber indifferent und wird in Magen und Darm resorbiert; hierzu trägt wahrscheinlich seine Lipoidlöslichkeit bei. Bei sehr großen innerlichen Dosen oder parenteraler, z. B. intravenöser Einverleibung, erzeugt es bei Tieren die Wirkungen des Eisenions, die in einem narkoseähnlichen Zustand bestehen, aus dem die Tiere erwachen können, um dann später nach Stunden unter Krämpfen zugrunde zu gehen. Beim Menschen sieht man solche Wirkungen nicht, teils weil die gebräuchlichen Dosen sehr weit unter den toxischen liegen, teils weil die Resorption bei der peroralen Anwendung nur in bescheidenem Maßstab erfolgt. Ebenso verhalten sich andere Ferrosalze wie Sulfat, Nitrat, Laktat, Acetat.

Ferrichlorid ist in Lösung stark hydrolytisch dissoziiert, reagiert daher stark sauer und hat wie andere lösliche Ferrisalze in ausgesprochenem Grade den zusammenziehenden, tintenartigen Geschmack, der allen Substanzen, die das Eiweiß der Epithelzellen fällen, eigen ist, eine Wirkung, die sich im Magen als Kardialgie und dyspeptische Symptome äußert. In konzentrierter Lösung ist Ferrichlorid ein reines Ätzmittel; auf blutende Stellen gebracht, wirkt es hämostatisch, es bildet sich ein festes Blutkoagulum, das die blutenden Gefäße verschließt. Nach sehr großen Dosen (Abtreibungsmittel) hat man den Tod unter den gewöhnlichen Symptomen akuter Gastroenteritis

und dadurch bedingtem Kollaps eintreten sehen. Die oben geschilderte resorptive Wirkung tritt nicht ein, da durch die Schleimhäute jedenfalls nur minimale Mengen aufgenommen werden; vielleicht versperrt die Eiweißfällung den Weg.

Hämoglobin und andere Verbindungen, die das Eisen fest an Stickstoff oder Kohlenstoff gebunden enthalten, entfalten im Organismus keine Eisenwirkung, da sie nicht zu Eisenionen dissoziiert werden (s. z. B. gelbes Blutlaugensalz S. 342).

Eine häufige Folge des gewöhnlichen Eisengebrauchs ist Obstipation, weil das Eisen die Peristaltik erregenden Schwefelalkalien des Darminhaltes bindet; Schwarzfärbung der Exkremente durch Schwefeleisen. Bei längerem Gebrauch können sich die Zähne schwarz färben dadurch, daß die Gerbsäure der Nahrungsmittel das Eisen fällt, oder daß sich Schwefeleisen bildet. Diese Verbindungen haften dort am leichtesten, wo die Oberfläche rauh ist, oder wo Fissuren vorhanden sind und machen dadurch vorher nicht beobachtete Defekte sichtbar. Vielleicht kann Eisen auch die Entstehung von Zahnkaries begünstigen, indem es als Sauerstoffüberträger wirkt (vgl. die Oxydation des Holzes um Eisennägel herum).

Die täglich ausgeschiedene Eisenmenge beträgt einige Milligramm. Davon findet sich der Hauptteil in den Fäzes und nur $^1/_2$—$1^1/_2$ mg im Urin; kleine Mengen gehen auch durch andere Sekrete, durch das Ausfallen von Haaren und durch die beständige Erneuerung der Oberhaut verloren. Die Eisenmenge in der täglichen Nahrung wird auf 8—11 mg geschätzt.

Therapeutische Anwendung. Eisen ist das spezifische Mittel gegen die typische, bei Frauen zur Zeit des Pubertätsalters auftretende *Chlorose*. In der überwiegenden Zahl der Fälle tritt die Wirkung mit solcher Sicherheit ein, daß ein gänzlich negatives Resultat dazu auffordert, sorgfältig danach zu forschen, ob nicht andere Krankheiten, z. B. beginnende Tuberkulose, vorliegen. Die Besserung nimmt bei Chlorose schon nach 1—2 Wochen ihren Anfang. Die Kräfte nehmen zu, der Appetit hebt sich, Herzklopfen und Kopfschmerzen hören auf, die Menses stellen sich wieder ein usw., und das Blut gewinnt seine normale Beschaffenheit wieder. Die Natur der Wirkung ist nicht genauer bekannt. Man ist sich auch nicht klar darüber, warum überhaupt eine besondere Eisenzufuhr notwendig ist, denn soviel man weiß, enthält die tägliche Nahrung in der Regel Eisen im Überfluß. Dies geht aus Erfahrungen, die man bei andern Anämien macht, hervor; die bedeutendsten chirurgischen Blutverluste werden bekanntlich ohne Eisenbehandlung überwunden und Wöchnerinnen, die oft enorme Blutungen durchgemacht haben

und dazu in der Milchabsonderung täglich eine neue Eisenausgabe haben, erholen sich rasch ohne jedes Medikament. Die chlorotische Anämie wird dagegen gewöhnlich nur wenig durch diätetische Behandlung beeinflußt, und die Besserung beginnt erst, wenn Eisen in Dosen, die weit über das Ziel hinauszuschießen scheinen, angewandt wird. Man hat aus diesem Verhalten den Schluß gezogen, daß die medikamentöse Bedeutung des Eisens nicht nur in seiner direkten Verwendung zur Hämoglobinsynthese liege, sondern daß es gleichzeitig andere, noch unbekannte Wirkungen haben müsse und vielleicht einen Reiz auf die Blutbildung, ähnlich wie der Phosphor auf die Knochenbildung, ausübe. Bei anämisch gemachten und mit eisenarmer Kost gefütterten Tieren finden sich, wenn sie Eisensalze erhalten, mehr kernhaltige Erythrocyten und mehr Kernteilungsfiguren im Knochenmark als bei Kontrolltieren, die keine Eisensalze erhalten (Franz Müller). Von großer praktischer Bedeutung ist es, nicht, wie es oft geschieht, mit der Eisenzufuhr auszusetzen, sobald sich Besserung zeigt, sondern es noch eine Zeitlang nach vollendeter Heilung gebrauchen zu lassen; andernfalls riskiert man baldigen Rückfall.

Bei *andern Anämien* ist die Wirkung viel weniger sicher als bei der Chlorose, aber doch oft befriedigend bei Blutarmut und Schwäche nach *langwierigen Fieberkrankheiten*, *chronischen Diarrhöen* und *Bronchitiden*, bei *Malariakachexie*, *Skrofulose* und *Rachitis* mit ausgesprochener Anämie usw. Bei Leukämie und perniziöser Anämie ist kein Einfluß zu erwarten. Gegen die *syphilitische Anämie* wendet man erst die spezifischen Mittel, dann Eisen an. Bei *nervösen Leiden* ist Eisen nur indiziert, wenn Anämie zugrunde liegt, ebenso bei *Menstruationsanomalien*.

Künstlich ernährte Kinder sind, wie aus ihrem blassen, gedunsenen Aussehen hinlänglich hervorgeht, oft anämisch. Dies ist leicht erklärlich, da Kuhmilch ärmer an Eisen ist als Frauenmilch. Obwohl der Mensch gleich verschiedenen Säugetieren mit einem Reservevorrat von Eisen zur Welt kommt, wird es daher oft nützlich sein, den Unterschied zwischen der natürlichen und künstlichen Nahrung durch Zusatz von Präparaten, die die Verdauung nicht angreifen, z. B. einige Tropfen Jodeisensirup auf 1 Liter Milchmischung, auszugleichen.

Als *Antidot* braucht man frisch gefälltes Eisenhydroxyd bei Arsenikvergiftung. Das gelbe Blutlaugensalz, das nicht giftig ist, ist gegen akute Kupfervergiftung empfohlen worden, da es unlösliches Kupfercyanür bildet.

Äußerlich verwendet man Eisenchlorid — wegen seiner stark ätzenden Wirkung jedoch nicht gern — als sehr wirksames *Hämosta-*

tikum, wo die Blutung aus kleineren Gefäßen stammt und die Wundfläche leicht zugänglich ist.

Bei Magenblutungen ist vielleicht eine geringe, bei Darmblutungen keine Wirkung zu erwarten, da kaum Aussicht vorhanden ist, daß das Mittel unverändert die blutende Stelle erreicht. Ganz ausgeschlossen ist jede hämostatische oder adstringierende Fernwirkung bei Lungen- oder Nierenblutungen und bei Nephritis.

Rohes Eisenvitriol wird als *billiges Desinfektionsmittel* für Fäkalien u. dgl. benutzt. Es wirkt hauptsächlich desodorierend, indem es Schwefelwasserstoff und Schwefelammonium bindet, zugleich aber auch etwas antiseptisch infolge seiner sauren Reaktion.

Als *Kontraindikationen* gegen Eisen werden angeführt Fieber, organische Erkrankungen des Herzens und der großen Gefäße, bei denen venöse Stauung besteht, und Krankheiten, wo Blutungen zu befürchten sind. Speziell ist die Frage oft erörtert worden, ob es zulässig sei, bei Lungentuberkulose Eisen zu geben. Viele halten jetzt die meisten dieser Kontraindikationen für theoretisch konstruiert und nicht für Resultate der Erfahrung. Ehe man Eisen verordnet, sind dyspeptische Symptome zu behandeln, sofern ihre Ursache nicht in der Chlorose liegt: in diesem Falle bekämpft man sie am besten mit Eisen. Man hat auch versucht, mit Hilfe subkutaner Eiseninjektionen den Magen zu umgehen, das Verfahren aber wieder aufgegeben. Alle Ingesta, die *Gerbsäure* enthalten, die mit dem Eisen unlösliche Tannate bilden (Kaffee, Tee, gerbstoffreiche Früchte), sind während der Eisenbehandlung kontraindiziert. Die häufig eintretende *Obstipation* behandelt man mit Laxantien, z. B. Aloë.

Eine Sonderstellung nimmt das von Bürgi und Mitarbeitern studierte Chlorophyll ein, das hier besprochen werden soll, obwohl es nicht Eisen (vgl. S. 497), sondern Magnesium in organischer Bindung an Stickstoff enthält. Aber hinsichtlich der chemischen Konstitution steht es dem Hämoglobin nahe. Auch in physiologischer Hinsicht sind beide in ihrem Verhalten dem Sauerstoff gegenüber verwandt, nur hat das Chlorophyll die stärkere Affinität zu Sauerstoff. Während der Blutfarbstoff sich nur den freien Sauerstoff der Luft aneignet, vermag das Chlorophyll den gebundenen O der Kohlensäure aufzunehmen und wieder in molekulärer Form abzugeben. Es wird von Bürgi als ein allgemeines Tonikum angesehen, wirkt stimulierend auf isolierte Organe, erhöht den Grundumsatz und wirkt ferner schwach diuretisch. Bei Erschöpfungszuständen scheint Kombination mit Eisen zweckmäßig. Dem Einwand, daß man dasselbe Resultat durch Essen von grünen Blättern erreichen könne, hält man entgegen, daß der von Zellwänden beschützte Farb-

stoff derselben nicht oder nur zu einem sehr geringen Teil resorbiert werde, während das isolierte Chlorophyll rasch aufgenommen werde. Seine Resorption erkennt man am Auftreten von Porphyrin im Urin.

Präparate und Dosen.

Alle Pharmakopöen enthalten Eisenpräparate in überflüssiger Anzahl. Unten sind zuerst die Ferroverbindungen angeführt.

Ferrum pulveratum, pulverisiertes Eisen. Graues, metallglänzendes Pulver; *innerl.* in Dosen von 0,1—0,2, unzweckmäßig, da es Verunreinigungen enthält, die mit der Salzsäure des Magens übelriechende Gasarten liefern (Aufstoßen).

Ferrum reductum, reduziertes Eisen. Graues, mattes Pulver, dargestellt durch Reduktion von Eisenverbindungen vermittelst Wasserstoff; *innerl.* wie das vorhergehende. Viele geben mit gutem Erfolg sehr große Dosen, z. B. 1,0 3mal tägl.

Ferrum sulfuricum, Ferrosulfat, $FeSO_4 + 7\,H_2O$, blaugrüne, leicht lösliche Kristalle, und *Ferrum sulfuricum siccum*, weißes, in Wasser langsam lösliches Pulver, das nur einen kleinen Kristallwasserrest enthält, werden beide viel in zusammengesetzten Präparaten verwendet, z. B. in dem folgenden zusammen mit Kaliumkarbonat, wobei eine Umsetzung des Eisensalzes zu Ferrokarbonat erfolgt.

Pilulae aloëticae ferratae — s. Aloë S. 327.

Pilulae Ferri carbonici Blaudii, Blaudsche Pillen, das meistbenutzte von allen Eisenpräparaten. *Innerl.* 2—3 Pillen dreimal tägl., zu den Mahlzeiten. Bei Obstipation kann man jeder Pille einen Gehalt von 0,005 Aloë beifügen (Pil. Blaudii c. Aloës 0,005).

Ferrum carbonicum cum Saccharo, zuckerhaltiges Ferrokarbonat. Grünlichgraues Pulver, worin der Zucker dazu dient, das Ferrokarbonat gegen Oxydation zu schützen; *innerl.* für Kinder 0,1—0,2, für Erwachsene 0,3—0,5 dreimal tägl. in Pulvern oder Pillen.

Ferrum lacticum, Ferrolactat, $(C_3H_5O_3)_2Fe + 3\,H_2O$. Grünlichweißes Pulver oder Kristallkrusten, schwer löslich in Wasser. Gehört zu den wenig reizenden Präparaten; *innerl.* 0,2—0,3 dreimal tägl. in Pillen, oft mit einem Bittermittel, z. B. gleichen Teilen Extract. Gentianae.

Extractum Ferri pomati, eisenhaltiger Apfelextrakt; hergestellt aus pulverisiertem Eisen und sauren Äpfeln, wobei sich apfelsaures und etwas gerbsaures Eisensalz bildet. *Innerl.* 0,3—0,6 pro dosi. Wird oft in Aqu. Cinnamomi gelöst angewandt als:

Tinctura Ferri pomati, apfelsaure Eisentinktur. Von vielen als ein gutes Präparat empfohlen; *innerl.* $^1/_2$ Teelöffel auf einmal, gern mit einem Amarum: Rp. Tr. Ferri pomat., Tr. amar. aa. 50,0 dreimal tägl. 1 Teelöffel.

Sirupus Ferri jodati, Jodeisensirup; Sirup mit 5% Ferrojodidgehalt, das durch den Zucker vor Oxydation geschützt werden soll. Wird in der Absicht die Wirkungen des Jodes und des Eisens zu vereinigen, bei Skrofulose gegeben. *Innerl.* 10—30 Tropfen — $^1/_2$ Teelöffel pro dosi.

Pilulae Ferri jodati, Jodeisenpillen, Blancards Pillen. Jede Pille enthält 0.05 Ferrojodid; *innerl.* 2—3 Pillen dreimal tägl.

Ferrum sesquichloratum, Ferrichlorid, Eisenchlorid, $F_2Cl_6 + 12\,H_2O$. Gelbe, kristallinische Massen, die an der Luft zerfließen und sich leicht in Wasser sowie in Spiritus lösen. Ätzend und von stark saurer Reaktion.

Liquor Ferri sesquichlorati, Eisenchloridlösung. Unverdünnt oder mit 1—2 Teilen Wasser vermischt *äußerl.* als blutstillendes Mittel; soll wegen der ätzenden Wirkung nur im Notfall angewandt werden. *Innerl.* 2—10 Tropfen in schleimigem Vehikel bei Magen- und Darmblutungen. Wirkung unsicher, vgl. S. 498.

Tinctura Ferri chlorati aetherea, auch Bestucheffs Nerventinktur genannt. *Innerl.* 10—12 Tropfen dreimal tägl.

Liquor Ferri oxychlorati dialysati, dialysierte Eisenoxychloridlösung, ist eine kolloidale Lösung von Ferrihydroxyd, $Fe(OH)_3$. Reagiert nur ganz schwach sauer und enthält keine Eisenionen. *Innerl.* 10—40 Tropfen dreimal tägl.

Ferripyrinum, Verbindung von 1 Fe_2Cl_6 + 3 Antipyrin; dunkelrote, lösliche Kristalle. *Äußerl.* als blutstillendes Mittel: in 10—20proz. Lösung; von Zahnärzten gebraucht.

Ferrum citricum oxydatum, Ferricitrat, rote, wasserlösliche Blättchen. *Innerl.* 0,2—0,5 2—3mal tägl. in Pulvern oder Pillen.

Ferrum citricum ammoniatum, Ferri-Ammoniumcitrat, braunrote, in Wasser leicht lösliche Blättchen. *Innerl.* 0,2—0,5 dreimal tägl. in Lösungen, Pulvern oder Pillen.

Ferrum oxydatum cum Saccharo, Eisenzucker. Rotbraunes, süßes, in 20 Teilen heißen Wassers lösliches Pulver von schwachem Eisengeschmack, enthält etwa 2,8% Eisen. *Innerl.* 1,5—3,0 oder etwa $^1/_2$ Teelöffel 2—3mal tägl.

Sirupus Ferri oxydati, Eisenzuckersirup, etwa 1% Eisen. *Innerl.* 1 Teelöffel bis 1 Eßlöffel dreimal tägl. Für Kinder geeignetes Präparat.

Liquor Ferri albuminati, Eisenalbuminatlösung, rotbraune Flüssigkeit von schwachem Zimtgeschmack, aber fast ohne Eisengeschmack; enthält 0,4% Eisen. *Innerl.* 1 Kinderlöffel bis 1 Eßlöffel dreimal tägl. nach den Mahlzeiten.

Ferratinum, rotbraunes Pulver mit 6—7% Eisen, beinahe geruch- und geschmacklos; *innerl.* für Erwachsene 0,3—0,5 3—4mal tägl., für Kinder die Hälfte.

Triferrinum, Eisensalz einer aus Kasëin gewonnenen Paranucleïnsäure, 22% Fe enthaltend. Rotbraunes Pulver. *Innerl.* 0,3 dreimal tägl. *Triferrolum,* aromatische Flüssigkeit, die $1^1/_2$% Triferrin enthält. *Innerl.* 1—2 Eßlöffel dreimal tägl.

Chlorosan-Bürgi, Tabletten je 0,03 Chlorophyll und 0,005 Eisen enthaltend; *innerl.* 2—3 Tabletten dreimal tägl. Wird auch gegen arteriosklerotische Beschwerden und Hypertonie empfohlen.

Eine Menge von industriellen Eisenpräparaten werden als überflüssig hier übergangen.

Eisenwässer.

Die natürlichen Eisenwässer enthalten entweder Ferrokarbonat, das durch Kohlensäure in Lösung gehalten wird, oder seltener Ferrosulfat und andere Sulfate. Die Eisenmenge ist nur gering, gewöhnlich 4—8 cg Eisensalz in 1 l Wasser. Sie werden teils zu Trinkkuren benutzt, teils dienen sie zu Bädern, bei denen das Eisen keine Rolle spielt.

Als bekannte Eisenquellen sind zu nennen: *Marienbad* und *Franzensbad* in der Tschechoslowakei, *Cudowa* in Schlesien, *Driburg* in Westfalen, *Pyrmont* in Waldeck und *Spaa* in Belgien, sämtlich Karbonatwässer. Die oben erwähnten arsenhaltigen Wässer *Roncegno* und *Levico* (vgl. S. 475) enthalten bedeutende Mengen Eisensulfat (0,38—0,65 pro Liter).

5. Silber.

Die wichtigste Silberverbindung ist das Silbernitrat, an welches sich jetzt mehrere in den letzten Jahren eingeführte organische Silberpräparate anschließen.

Wirkungen. Die Untersuchungen der neueren Zeit haben ergeben, daß Silber außerordentlich stark **antiseptisch** wirkt. Legt man auf Agar-Agar oder Gelatine, worauf man vorher eine Bakterienkultur ausgesät hat, eine Silberplatte, so wird in der von der Platte bedeckten Partie und in einer die Platte umgebenden einige Millimeter breiten Randzone jedes Wachstum verhindert, während sich die Bakterien außerhalb dieser Zone normal entwickeln. Dieses Verhalten erklärt sich nach Untersuchungen von Credé jun. und andern daraus, daß sich verschiedene Säuren, speziell Milchsäure, bilden, die minimale Silbermengen zu Verbindungen auflösen, welche in das Nährsubstrat diffundieren und als intensive Bakteriengifte wirken. Credés Angaben zufolge tötet milchsaures Silber in Lösung von 1 : 1000 in 5 Minuten Staphylokokken, Streptokokken und Milzbrandbazillen und hemmt ihre Entwicklung in Blutserum noch in einer Verdünnung von 1 : 80000. Dieses und andere Silbersalze haben nach Koch und v. Behring im Gewebe stärkere antibakterielle Wirkung als Sublimat, weil das gebildete Quecksilberalbuminat verhältnismäßig wenig wirksam ist, während die Eiweißverbindungen des Silbers immer noch stark antiseptisch wirken, wahrscheinlich dadurch, daß sie infolge langsamer Dissoziation Silberionen liefern.

Silber hat eine sehr starke Affinität zu Eiweißstoffen. Setzt man zu gelöstem Eiweiß einige Tropfen einer Silbernitratlösung zu, so entsteht sofort ein schwerer, weißer Niederschlag, der am Licht bald grau wird, da eine Reduktion und Ausscheidung von Metall eintritt. Dieselbe Reaktion findet statt, wenn Silbernitrat mit der **Haut,** mit **Schleimhäuten** oder **Wundflächen** in Berührung kommt. Es bildet sich ein fester Schorf von Metallalbuminat, der im ersten Augenblick weiß ist, sich aber bald grau und schließlich schwarz färbt infolge der Ausscheidung von Silber und Silberoxyd. Die Zellschicht, die diesem Einfluß ausgesetzt ist, wird, da auch die frei gewordene Salpetersäure das ihrige beiträgt, völlig zerstört, aber der feste Schorf, der entsteht, verhindert ein weiteres Eindringen des Salzes und der Säure. Das Eigentümliche an der Wirkung des Silbernitrats, wovon seine ausgedehnte Anwendung in der Praxis abhängt, ist also der Umstand, daß es stark, aber gleichzeitig oberflächlich ätzt. Das tiefer liegende Gewebe erleidet nur eine Adstringierung und Reizung, wodurch die Heilung gefördert wird. Verwendet man

sehr verdünnte Lösungen, so entsteht nur eine ganz dünne Schicht von Silberalbuminat und die Wirkung ist nur adstringierend. Benutzt man stärkere Lösungen zu lange liegenbleibenden Umschlägen oder appliziert man Silbernitrat in Form von Salbe, die in die Haut eindringt, so kommt es unter brennenden Schmerzen zu Entzündung und Bläschenbildung.

Silbernitrat hat einen unangenehmen, bittern und zusammenziehenden Metallgeschmack, ruft aber in Dosen von einigen Zentigramm keine ausgesprochenen Symptome von seiten des **Magens** hervor, da das Eiweiß und Chlornatrium des Mageninhaltes das Metall mit Beschlag belegen. Erst Dosen von 0,05—0,1 g erzeugen ein Gefühl von Wärme und Brennen im Epigastrium, Übelkeit und zuweilen Erbrechen. Selbst enorme Mengen (32 g), die eine heftige akute Gastritis verursachen, haben sich nur sehr selten als lebensgefährlich erwiesen, einerseits weil die Wirkung nur oberflächlich ist, andererseits weil ein großer Teil des Salzes von dem in den meisten Fällen vorhandenen Mageninhalt als Silberalbuminat und Chlorsilber gebunden wird. Das bisweilen vorkommende Mißgeschick, daß ein Lapisstift beim Touchieren des Rachens abbricht und verschluckt wird, verläuft stets ohne gefährliche Folgen.

Die **Allgemeinwirkung** des Silbers ist nur von Tierexperimenten her bekannt. Subkutane oder intravenöse Injektion von Silberverbindungen, die natürlich so beschaffen sein müssen, daß sie weder Eiweiß noch Kochsalz fällen, ruft eine Lähmung des Zentralnervensystems hervor, die, wenn die Dosen groß sind, rasch zum Tode führt. Bei Katzen und Hunden tritt eine starke Bronchialsekretion auf, deren Ursache unbekannt ist. Der Tod tritt infolge der Lähmung des Atemzentrums ein; das Herz wird weniger angegriffen und fährt noch kurze Zeit fort zu schlagen, wenn die Atmung aufgehört hat.

Beim Menschen sind Allgemeinwirkungen unbekannt. Das einzige resorptive Symptom, das beobachtet wird, ist die *Argyrie* (Argyrose). So nennt man eine eigenartige grauschwarze Verfärbung innerer Organe und der Haut, die nach langem Gebrauch von Silberpräparaten auftreten kann. Die Argyrie zeigt deutlich, daß Silbersalze, wenn auch nur langsam, vom Darmkanal aus resorbiert werden; sie entsteht dadurch, daß das Metall in irgendeiner löslichen Verbindung im Blut herumgeführt und schließlich in Form schwarzer Körnchen (Silbersulfid) an verschiedenen Stellen abgelagert wird. Die Organe, in denen dies vorzugsweise geschieht, sind die Haut, namentlich die dem Licht ausgesetzten Partien, die Mundschleimhaut, wo oft zuerst ein dunkler Rand am Zahnfleisch auftritt, der Darm und das Mesenterium, die Leber, Nieren und Gefäße. Lokale Argyrie kann bei lang-

dauernder Behandlung des Auges, Rachens usw. mit Silbernitrat, sowie bei Arbeitern und Photographen, die beständig mit Silbersalzen beschäftigt sind, entstehen.

Wo die Silberkörnchen einmal abgelagert sind, bleiben sie das ganze Leben hindurch liegen. Die Argyrie ist daher unheilbar, ist aber von keinerlei Vergiftungssymptomen begleitet und bringt keine andern Nachteile mit sich als das abstoßende Aussehen, das den Verdacht exotischer Herkunft erwecken kann (vor langer Zeit wurde ein Feldprediger von seinem Arzt mit Silbernitrat behandelt, bis er so schwarz wurde, daß die damalige schwedische Königin sich wunderte, wie man einen Neger hätte zum Pastor machen können: Lewin). In früherer Zeit, als Silber viel bei Nervenkrankheiten im Gebrauch war, ist mancher Versuch gemacht worden, die dunklen Patienten zu entfärben, aber immer vergebens. Blasenziehende Mittel helfen nicht, da das Pigment zu tief liegt. Die Dosen, die Argyrie hervorrufen können, werden auf 15—30 g, in seltenen Fällen wenige Gramm Silbernitrat oder 100 g Protargol geschätzt.

Therapeutische Anwendung. Die energische, aber trotzdem oberflächliche Wirkung macht das **Silbernitrat** wertvoll in Fällen, wo man keine tiefere Ätzung beabsichtigt, sondern nur eine Oberflächendestruktion mit nachfolgender Abstoßung von nekrotischen oder infizierten Gewebsteilen erreichen will. In Substanz benutzt man Silbernitrat als Ätzmittel für *kleinere Epithelneubildungen* (Warzen) und für *unreine Ulzerationen*, z. B. *harten* und *weichen Schanker*, *Tubercula mucosa*, *luetische Schleimhautaffektionen* und Wunden mit *schlaffen, proliferierenden Granulationen* usw.

Silbernitrat in Lösung findet ausgedehnte Anwendung bei akuten und chronischen *Entzündungen und Katarrhen* der *Schleimhäute*. Die Konzentration richtet sich danach, ob man die Absicht hat zu ätzen oder zu adstringieren, und nach dem Ort der Applikation. Als besonders wichtig ist die von Credé sen. eingeführte *Desinfektion der Augen von Neugeborenen* mit 2proz. Silbernitratlösung zu erwähnen; mit dieser Behandlung, die von größtem Wert für öffentliche Gebäranstalten, deren Klientel häufig an Gonorrhöe leidet, ist, beugt man der Ophthalmia neonatorum, die früher eine der häufigsten Ursachen der Blindheit war, vor. Ferner sind verschiedene Silberpräparate von großer Bedeutung für die Therapie der *gonorrhoischen Urethritis*. In den seltenen Fällen, wo die Krankheit im allerfrühesten Stadium zur Behandlung kommt, wenn die Gonokokken noch nicht ins Gewebe eingewandert sind oder die hinteren Abschnitte der Urethra erreicht haben, kann es gelingen, durch gründliche Reinigung der Fossa navicularis und Injektion von 3—4 ccm Silbernitratlösung die Krankheit

zu kupieren; gelingt es nicht, so hat man jedenfalls keinen Schaden angerichtet. Auch bei der entwickelten Gonorrhöe ist Silbernitrat noch immer oft benutzt. Es leidet indessen an dem Mangel, daß sein Silber in der Urethra von Chlornatrium und Eiweiß ausgefällt wird und die Wirkung infolgedessen auf die Oberfläche beschränkt bleibt. Bei *Cystitis* können Injektionen von Silbernitratlösungen sehr wirksam sein.

Innerlich wendet man Silbernitrat in Pillen oder Lösung bei *chronischem Magenkatarrh* und *Ulcus ventriculi* an, oft mit gutem Erfolg; es muß, wenn die Wirkung der Schleimhaut zugute kommen soll, einige Zeit vor dem Essen genommen werden, denn im gefüllten Magen kommt es nur zur Reaktion mit dem Eiweiß und Kochsalz des Mageninhaltes. Weit geringer ist sein Wert bei *chronischen Darmkrankheiten* und *Diarrhöen*; wahrscheinlich gelangt kein unverändertes Silbernitrat in den Darm. In der Absicht, eine resorptive Wirkung zu erreichen, wurde Silbernitrat früher viel bei *Nervenkrankheiten* angewandt, z. B. bei Tabes und andern Rückenmarkserkrankungen sowie bei Epilepsie, Indikationen, die jetzt verlassen sind, da es höchst zweifelhaft ist, ob irgendein Erfolg damit erzielt wird; wie oben erwähnt, ist keine andere resorptive Wirkung als Argyrie sicher nachgewiesen.

Eine große Zahl neuer organischer Silberverbindungen, deren gemeinsames Kennzeichen ist, daß sie von Eiweiß und Kochsalz nicht gefällt werden, ist in der Absicht hergestellt worden, dem Silber die bei der Gonorrhöe sehr wünschenswerte Tiefenwirkung, die dem salpetersauren Salz fehlt, mitzuteilen. Das erste von diesen modernen Präparaten war das **Protargol**, das auf Neißners Empfehlung eine ausgedehnte Verwendung bei Gonorrhöe und auch sonst als Ersatzmittel für Silbernitrat gefunden hat.

Von Credé sind unter den überflüssigen Namen „Actol“ und „Itrol“ das **milchsaure** und **zitronensaure Silber** als chirurgische Antiseptika eingeführt worden. Sie zeichnen sich, wie oben bemerkt, dadurch aus, daß sie auch im Gewebe ihre antiseptische Wirkung beibehalten. Namentlich wird das letztgenannte Salz von verschiedenen Chirurgen dem Sublimat vorgezogen und bisweilen bei Gonorrhöe, Augenkrankheiten usw. an Stelle von Silbernitrat benutzt.

Auch das **kolloidale Silber**, das sich scheinbar mit größter Leichtigkeit im Wasser löst, ist ein starkes Gift für Bakterien und wird jetzt sowohl als lokales, wie als allgemeines, auf den ganzen Organismus wirkendes Antiseptikum empfohlen. Zu letzterem Zweck wendet man am besten intravenöse Injektionen oder Salbe, die sorgfältig in die Haut eingerieben wird, an. Nach einmaliger Injektion ver-

schwindet das Silber rasch aus dem Blut und verteilt sich auf verschiedene innere Organe — Leber, Milz, Knochenmark, Lungen, Magen —, während das Hirn frei bleibt (Kaninchenversuche von Voigt). Diese Behandlung ist jetzt in bedeutendem Umfang bei Bakterienkrankheiten versucht worden, z. B. *Erysipel*, *Milzbrand*, *gonorrhoische Endokarditis* und *Gelenkentzündung*, *Meningitis*, und namentlich gegen *Lymphangitis*, *Septikämie* und *Pyämie* im Verlauf der verschiedensten Krankheiten, wie *Puerperalfieber*, *Diphtherie*, *Scharlach*, *Typhus*, *Furunkulose* usw. Die Resultate sind sehr wechselnd gewesen, nach vielen Berichten oft gut, wenn die Behandlung früh genug eingeleitet wurde.

Behandlung der Silbernitratvergiftung. Als chemische Gegengifte gibt man Eiweiß und Kochsalz; sind größere Mengen in den Magen aufgenommen worden, so nimmt man eine Magenspülung vor. Äußerliche Silberflecken werden mit konzentrierter Jodkalium- oder Cyankaliumlösung entfernt.

Präparate und Dosen.

Argentum nitricum, Silbernitrat, „Lapis", „Höllenstein", $AgNO_3$. Weiße oder grauweiße Stangen mit kristallinischem Bruch, leicht in Wasser löslich. *Innerl.* 0,01—**0,03** dreimal tägl. in Pillen oder bei Ulcus ventriculi besser in Lösung, 1 Stunde vor den Mahlzeiten. *Äußerl.* in Lösungen von sehr verschiedener Konzentration: für die Desinfektion des Auges 2% (mit physiologischer Kochsalzlösung nachzuspülen), bei gewöhnlicher Konjunktivitis 0,25%, bei Gonorrhöe als Abortivum 2—4%, als gewöhnliches Spritzwasser 0,05—0,5%, zur Injektion in die Blase 5%, zu Spülungen 1 : 3000 bis 1 : 1000, zur Pinselung von Mund, Rachen, Nase 2—10%, zur Inhalation 1—2%, zur Ätzung in Substanz (Lapisstift).

Argentum nitricum cum Kalio nitrico, „Lapis mitigatus". Dünne Stangen, bestehend aus 1 Teil $AgNO_3$ und 2 Teilen KNO_3. *Äußerl.* als Ätzmittel.

Argentaminum, Äthylendiaminsilberphosphat, 8proz. Lösung von Silberphosphat in wässerigen Äthylendiamin. Farblose, alkalisch reagierende Flüssigkeit. *Äußerl.* zur Behandlung der Urethra anterior in frischen Fällen 1 : 5000 bis 4000 mit sukzessiver Steigerung zu größerer Konzentration, zur Behandlung der Urethra posterior mit der Guyonschen Spritze 1—2 ccm einer Lösung von 1 : 1000 bis 1 : 500.

Argoninum, Silber-Caseïn. Feines, weißes Pulver, 4% Silber enthaltend, schwer in kaltem, leichter in warmem Wasser löslich (wird beim Kochen gespalten). *Äußerl.* gegen Gonorrhöe 1,5—2proz. Lösung. Es werden fünfmal tägl. 5—10 ccm injiziert, die 5 Minuten in der Harnröhre zu halten sind.

Argentum proteinicum, Protargol, Albumosenverbindung mit 8,3% Silber. Gelbliches, staubfeines, in Wasser leicht lösliches Pulver. Die Lösung wird weder von Eiweiß noch von Kochsalz, Salzsäure oder Natronlauge gefällt. *Äußerl.* bei Gonorrhöe $^1/_8$—$^1/_4$proz., später $^1/_2$—1proz. Lösung. Nach Neißer werden dreimal tägl. 3 ccm injiziert; die ersten Injektionen sind 5 Minuten, die btzte (wenn möglich) 30 Minuten in der Urethra zu halten. Zur Abortivleehandlung 20proz. Protargol-Glyzerinlösung. Nach Versuchen, die Welander

angestellt hat (Infektion der gesunden Urethra mit Gonokokken), ist es wahrscheinlich, daß Urinentleerung und nachfolgende Injektion von 5—6 ccm einer 4proz. Protargollösung, die 5—10 Minuten in der Urethra zu halten ist, einer Gonorrhöe vorbeugen kann, wenn die Desinfektion innerhalb der ersten 2 Stunden nach dem Coitus vorgenommen wird. Im Auge gebraucht man Protargol als Prophylaktikum gegen Blennorrhöe in Lösungen bis zu 20%. Selbst 50proz. Lösung oder reines Protargol soll keine Ätzung bewirken. Verwandte Präparate sind: *Larginum*, Eiweißverbindung mit 11,5% Silber. *Äußerl.* bei Gonorrhöe prolongierte Injektionen einer $^1/_4$—1proz. Lösung dreimal tägl. *Novarganum*, Eiweißverbindung mit 10% Silber. *Äußerl.* bei Gonorrhöe 0,2—0,5proz. Lösung; zur Abortivbehandlung 15proz. Lösung, wovon $^1/_2$ ccm in die Urethra injiziert wird. *Sopholum*, formonucleïnsaures Silber, 20% Ag. *Äußerl.* in 1 bis 2proz. Lösung bei Gonokokkeninfektionen der Harnorgane und des Auges. *Hegononum*, Silbernitrat-Ammoniakalbumose, 7% Silber. *Äußerl.* bei Gonorrhöe zu gewöhnlichen Injektionen $^1/_4$% zu Janetschen Spülungen Lösung 1 : 20000.

Reargonum, Glykosidsilbergelatose. Empfohlen gegen Gonorrhöe in allen Stadien. Abortivbehandlung: 5proz. Lösung wird die ersten Tage mehrmals täglich injiziert und jedesmal 10 Minuten in der Urethra gehalten.

Ichtharganum, Ichthyolsilberverbindung, 39% Silber und 15% Schwefel enthaltend. Braunes geruchloses, leicht in Wasser lösliches Pulver. *Äußerl.* bei Gonorrhöe in 0,02—0,2proz. Lösung.

Argentum lacticum, Silberlaktat, Actol, $AgC_3H_5O_3 + H_2O$, weißes, in 15 Teilen Wasser lösliches Pulver. *Äußerl.* als Antiseptikum für Wunden, zu Spülungen, zum Gurgeln in Lösung 1 : 2000.

Argentum citricum, Silbercitrat, Itrol, $Ag_3C_6H_5O_7$, weißes, in 3800 Teilen Wasser lösliches Pulver. *Äußerl.* auf Wunden als Streupulver, in Lösung 1 : 4000 oder als Credés Itrolgaze. Zur Ausspülung von größeren Hohlräumen in Lösung 1 : 10000 bis 1 : 4000, bei Gonorrhöe dieselben Konzentrationen, mit der schwächsten beginnend.

Argentum colloidale, Collargol, und *Lysarginum*, schwarze oder bläuliche Stücken, die 70—80% kolloidales Silber enthalten und mit Wasser braune Pseudolösungen geben. *Äußerl.* als Antiseptikum für Wunden 1proz. Lösung. Gegen Sepsis *intravenös* 5—15 ccm einer 2proz. oder 3—9 ccm einer 5proz. Lösung; die Injektion kann nach $^1/_2$—1 Tag wiederholt werden. Die Lösungen müssen frisch zubereitet sein; beim Stehen scheiden sich Flocken aus, die gefährliche Embolien verursachen können. *Epidermatisch* als 15proz. Salbe (*Unguentum Argenti colloidalis*, „*Unguentum Credé*“), wovon bei Erwachsenen 2,0—3,0, bei Kindern 1,0 1—4mal tägl. eingerieben werden; vorher ist die Haut mit Benzin oder Chloroform zu reinigen. *Innerl.* bei infektiösen Magen- und Darmkrankheiten, Typhus, Dysenterie usw. 1proz. Lösung, 1 Teelöffel bis 1 Eßlöffel 3—4mal tägl. vor dem Essen. *Elektrargol* und *Fulmargin* sind durch elektrische Zerstäubung hergestellte kolloidale Silberpräparate, die sich durch große Haltbarkeit auszeichnen sollen.

Cholevalum, 10% kolloidales Silber enthaltendes Präparat mit gallensaurem Natrium als Schutzkolloid. *Äußerl.* bei Gonorrhöe $^1/_4$proz., später $^1/_2$—1proz. Lösung. *Intravenös* 10 ccm einer 1—2proz. Lösung, empfohlen bei Cholangitis und Cholecystitis.

Argotropinum, 1proz. Argent. colloid. in Hexamethylentetraminlösung. *Intravenös* 2 ccm, langsam steigend bis 10 ccm 2mal wöchentl. Empfohlen bei Hirnsyphilis und Dementia paralytica (in Verbindung mit antiluetischer Behandlung).

6. Kupfer.

Kupfer ist in der organischen Natur sehr verbreitet. Es ist ein normaler Bestandteil des Blutes mehrerer wirbelloser Tiere und geht aus der Erde in bedeutenden Mengen in viele Pflanzen über. Verschiedene Kornsorten enthalten 5—14 mg, Bohnen 18—20 mg, Gurken 30 mg Cu pro Kilo Trockensubstanz, und in einem Kilogramm frischen Brotes fand Galippe 3—5 mg Cu.

Die Gelegenheit Kupfer aufzunehmen ist also oft gegeben, und es kommt daher konstant beim Menschen vor, ist aber hier als fremdes Element, das keine physiologische Rolle spielt, zu betrachten. Während Kupfer für die höheren Pflanzen unschädlich ist, bei vielen sogar das Wachstum zu fördern scheint, ist es für viele Pilze und Algen außerordentlich giftig und findet viel als Desinfektionsmittel bei parasitären Krankheiten wichtiger Kulturpflanzen (Wein, Korn, Kartoffel) Verwendung.

Wirkungen. In seiner **lokalen Wirkung** steht **Kupfer** auf dem Übergang zwischen den ätzenden und adstringierenden Metallen, ersteren jedoch näher. Kupfersalze haben einen äußerst unangenehmen, Übelkeit erregenden „Grünspan"-Geschmack und ätzen in stärkerer Konzentration die Magen-Darmschleimhaut ganz energisch. Man kann jedoch ohne Schaden größere Einzeldosen geben, da sie durch reflektorisches Erbrechen rasch wieder ausgestoßen werden. Kupfersalze unterscheiden sich von andern Emeticis dadurch, daß das unangenehme Vorstadium mit Übelkeit und vermehrter Sekretion von seiten verschiedener Drüsen sehr wenig entwickelt ist, was ein Vorteil ist, wenn es nur gilt, den Magen zu entleeren. Dafür wirken sie nicht wie andere Brechmittel in kleinen Dosen expektorierend.

Resorptive Wirkung. *Akute Kupfervergiftung*, die man beim Menschen ab und zu beobachtet, ist meist darauf zurückzuführen, daß säurehaltige Eßwaren, z. B. Früchte, in Kupferkesseln gekocht wurden. In der Regel beschränkt sich die Wirkung auf Schleimhautreizung: Metallgeschmack, starker Durst, wiederholtes Erbrechen von Massen, die eine blaugrüne Färbung haben können (diagnostisch wichtig), Leibschmerzen, Tenesmen, heftige Durchfälle. Frühzeitiges Erbrechen kann die Resorption verhindern, kommt sie zustande, so stellen sich Mattigkeit, Somnolenz, Krämpfe und Ikterus ein; der Urin wird spärlich und eiweißhaltig, und der Tod kann unter den gewöhnlichen Symptomen der Schwächung von Herz und Atmung eintreten. Es ist übrigens hier wie bei andern Vergiftungen mit ätzenden Stoffen schwierig, die Grenze zwischen gastroenteritischen und resorptiven Symptomen zu ziehen. Früher galt die akute Kupfer-

vergiftung für ziemlich häufig, aber bei vielen dahin gerechneten Fällen scheint eine Fehldiagnose vorzuliegen (verdorbene Eßwaren).

Großes hygienisches Interesse hat die Frage der *chronischen Kupfervergiftung*, da Kupfer sich teils von Natur, teils aus Kupfergefäßen aufgenommen, teils als vorsätzlicher Zusatz häufig in kleinen Mengen in vielen Nahrungsmitteln vorfindet. Sehr eingehende Untersuchungen deutscher und französischer Toxikologen haben in neuerer Zeit zu dem Ergebnis geführt, daß *eine chronische Kupfervergiftung nicht bekannt ist.* In Werkstätten, wo Kupfer bearbeitet wird, können Haut, Haare und Schweiß sich grün färben, dadurch daß Kupferpartikelchen von den Säuren des Hautsekretes in gefärbte Salze übergeführt werden, die unter dem Mikroskop wie ein kristallinischer Belag aussehen, und es tritt an den Zähnen ein bläulichgrüner Kupferrand auf, aber gesundheitsschädliche Wirkungen, die sich auf das Kupfer zurückzuführen ließen, sind niemals mit Sicherheit beobachtet worden. Was man früher als Symptome von „Aerugismus" oder „Cuprismus chronicus" aufgefaßt hat, u. a. die sogenannte Kupferkolik, hat sich als Bleivergiftung herausgestellt.

Sehr giftig wirkt Kupfer, wenn es ins Blut oder subkutan in Form löslicher, nicht eiweißfällender Doppelsalze, wie z. B. das weinsaure Kupferoxydnatrium eins darstellt, injiziert wird. Es ruft eine als Lähmung der quergestreiften Muskulatur und aufsteigende Rückenmarkslähmung gedeutete Paralyse hervor, die mit einer Schwächung aller willkürlichen Bewegungen, schwankendem, Gang usw. beginnt und mit Herz- und Atemstillstand endet (Harnack). Bei langsamerem Verlauf entwickeln sich Darmentzündung und Diarrhöe, eine Wirkung, die vielen schweren Metallen gemeinsam ist, ferner Hämolyse, Ikterus, fettige Degeneration und Blutaustritte in verschiedenen Organen.

Beim Menschen wird Kupfer von Wundflächen aus leicht, vom Darm aus schwerer, aber doch in nachweisbaren Mengen *resorbiert* und hauptsächlich in der Leber abgelagert. Die *Ausscheidung* scheint rasch vor sich zu gehen, im wesentlichen durch die Galle, zum kleineren Teil durch Urin, Speichel und Milch.

Therapeutische Anwendung. Als *Emetikum* wird Kupfer jetzt gleich andern Brechmitteln wenig benutzt. Bei *Phosphorvergiftung* wirkt es in der beim Phosphor beschriebenen Weise gleichzeitig als chemisches Antidot.

Äußerlich benutzt man Kupfersulfat in Substanz als ein oberflächliches, aber ganz energisch wirkendes Ätzmittel zur Zerstörung der Granulationen bei *trachomatöser Konjunktivitis.* Beide Komponenten des Salzes spielen hierbei eine Rolle; das Kupfer verbindet sich mit Eiweiß zu einem festen Albuminat und die frei werdende Schwefelsäure hat ihren Anteil an der Ätzwirkung und dem dabei auftretenden Schmerz; sie wird jedoch rasch durch die reichliche

Tränensekretion verdünnt. Bei *gewöhnlicher Konjunktivitis* und (seltener) bei *Gonorrhöe* benutzt man verdünnte Lösungen.

Behandlung der akuten Kupfervergiftung. Obgleich der Organismus die Entleerung (durch Erbrechen) besorgt, ist doch die Magenspülung indiziert. Gute chemische Gegengifte sind eine verdünnte Lösung von gelbem Blutlaugensalz, wodurch unlösliches Cupriferrocyanür entsteht, und Ferrum pulveratum, das die Säuren an sich reißt und metallisches Kupfer ausfällt. Zurückbleibende Gastroenteritis behandelt man mit schleimigen Mitteln, anhaltendes Erbrechen, Schmerzen und Durchfälle mit Opium.

Präparate.

Cuprum sulfuricum, Kupfersulfat, Kupfervitriol, $CuSO_4 + 5\,H_2O$. Große blaue, leicht in Wasser lösliche Kristalle. *Innerl.* als Emetikum für Kinder 0,03—0,1, für Erwachsene 0,1—0,2—0,5 in Lösung. Rp. Sol. Cupr. sulfuric. 0,5 : 50,0, aller 10 Minuten 1 Eßlöffel bis zur Wirkung (Erwachsene). *Äußerl.* zur Ätzung bei Trachom nimmt man einen spitzen Kristall, dessen scharfe Kanten an einem nassen Tuch abgeschliffen werden; bei Konjunktivitis $^1/_4$proz., zur Injektion in die Urethra $^1/_4$—1proz. Lösung. *Cuprum aluminatum* (Lapis ophthalmicus, Lapis divinus), Stücke oder Stäbchen, bestehend aus Kupfersulfat, Alaun, Salpeter und etwas Kampfer, ist ein milderes Ätzmittel.

7. Zink.

Auch das Zink gehört zu den weit verbreiteten Grundstoffen. Es findet sich im Seewasser und infolgedessen in Seetieren, im Erdboden, woraus es von Pflanzen aufgenommen wird und in pflanzenfressenden Tieren. Beim Menschen kommt es vom Fötalleben an in den verschiedensten Organen vor, hat aber ebensowenig wie Kupfer eine physiologische Bedeutung. Es schließt sich in seinen lokalen wie in seinen allgemeinen Wirkungen an das Kupfer an.

Wirkungen. Lokal wirken die Zinksalze adstringierend oder ätzend je nach der Säure, mit der das Metall verbunden ist. Ein ausgesprochenes Ätzmittel ist das Chlorzink, dessen starke Wirkungen weniger dem Metall wie der Säure und der großen Affinität des Salzes zu Wasser zuzuschreiben sind. Es zerfließt auf feuchtem Gewebe, sickert gelöst in die Tiefe und ätzt daher gründlich und unter heftigen Schmerzen. Wenn sich der tiefgehende, hellgrauweißliche Ätzschorf nach 1—2 Wochen abstößt, tritt eine reine, gut granulierende Wundfläche zutage. Innerlich ruft Chlorzink dasselbe Bild einer heftigen Gastroenteritis hervor wie konzentrierte Mineralsäuren, die übrigen Salze bewirken eine schwächere Ätzung, Metallgeschmack, Erbrechen usw. analog den Kupfersalzen, selten Tod unter Dyspnöe, Konvulsionen und Kollaps.

Über **resorptive Wirkungen** weiß man wenig. Nach großen Einzeldosen scheinen die Symptome nur von der Schleimhautätzung zu stammen. Chronische Zinkvergiftung ist beim Menschen nicht mit Sicherheit bekannt, obgleich der Organismus mit Pflanzen, die auf zinkhaltigem Boden wachsen, mit Trinkwasser, das zinkhaltige Leitungen passiert, und durch Vermittlung von Hausgerät aus Zink und Messing nicht unbeträchtliche Mengen dieses Metalls aufnehmen kann. In Metallgießereien kommen intermittierende Fieberanfälle („Zinkfieber", „Gießfieber") vor, die dem Einatmen von Zinknebel zugeschrieben werden. Eine tabesähnliche Erkrankung und verschiedene Lähmungen, die bei Zinkarbeitern beschrieben worden sind, scheinen von Verunreinigungen mit Blei und Arsen herzustammen.

Lösliche Doppelsalze bewirken, ins Blut injiziert, Lähmung der quergestreiften Muskulatur und aufsteigende Rückenmarkslähmung, in allem Wesentlichen unter denselben Symptomen, wie sie im vorigen Kapitel geschildert sind.

Therapeutische Anwendung. Man hat dem **Zinkoxyd** sedative Wirkungen zugeschrieben und es früher viel bei *Epilepsie* verordnet. Äußerlich wird Zinkoxyd als trocknendes und schwach antiseptisches Mittel häufig bei *nässendem Ekzem*, *Exkoriationen in feuchten Hautfalten*, *Ulzerationen* usw. angewandt, jedoch nicht, wo stärkere Entzündung vorhanden ist, da es in diesem Falle zu stark reizt.

Zinksulfat ist als Brechmittel fast ganz aufgegeben, gehört aber zu den meist benutzten Adstringentien, vor allem bei *Konjunktivitis* und *Gonorrhöe*, und behauptet bei letzterer Krankheit dauernd seinen Platz neben den vielen neuen gonokokkentötenden Mitteln. Schwache Lösungen wirken sehr mild und können bei Gonorrhöe, wenn die Entzündung nicht ungewöhnlich stark ist, von den ersten Tagen an injiziert werden. Bei Konjunktivitis wartet man ab, bis die akuten Reizsymptome im Rückgang sind. Rohes Zinkvitriol benutzt man zur *Desinfektion* (über die Wirkung s. unter Eisenvitriol S. 501) und zu Bädern bei ausgedehnten nässenden *Ekzemen*.

In Substanz, als Paste, Ätzpfeile und Ätzstifte, verwendet man **Chlorzink** bei *infizierten Wunden*, *syphilitischen Kondylomen*, *Lupus*, *Drüsengeschwülsten*, sowie bei malignen Neubildungen, z. B. *Mammakarzinom*. Konzentrierte Lösungen wirken gut desodorierend auf *gangränöse und übelriechende Wunden*.

Behandlung der akuten Zinkvergiftung. Nach erfolgter Magenspülung gibt man kohlensaure Alkalien, z. B. Natrium bicarbonicum, die unlösliches Zinkkarbonat ausfällen, oder Gerbsäure (starken Kaffee

oder Tee), um das Metall in schwerlösliches Tannat überzuführen. Später symptomatische Behandlung wie bei der akuten Kupfervergiftung.

Präparate und Dosen.

Zincum oxydatum, Zinkoxyd, ZnO; leichtes, weißes, in Wasser unlösliches Pulver. *Äußerl.* bei Intertrigo usw. als Streupulver, mit Stärke, Lycopodium oder Talk im Verhältnis 1 : 10 oder 1 : 5. Zinkleim: Zinci oxydati, Gelatinae aa. 10,0, Glycerini, Aquae aa. 40,0; feste, weiße Masse, die bei schwacher Erwärmung schmilzt (wird warm auf die Haut gepinselt) und bei Abkühlung zu einem festen Belag erstarrt, der sich nach einigen Tagen spontan lockert. Mehr Gelatine macht den Leim fester.

Unguentum Zinci, Zinksalbe, enthält 10% Zinkoxyd. *Pasta Zinci,* Zinkpaste und *Pasta Zinci salicylata,* Zinksalicylsäurepaste, beide *äußerl.* wie Zinksalbe.

Zincum sulfuricum. Zinksulfat, Zinkvitriol, $ZnSO_4 + 7\,H_2O$. Weiße, leicht lösliche, in trockener Luft verwitternde Kristalle. *Innerl.* als Emetikum 0,1—0,2 bis **0,5**. *Äußerl.* bei Konjunktivitis $^1/_4$proz., bei Gonorrhöe $^1/_4$—1proz. Lösung.

Zinkum aceticum, Zinkacetat $Zn(C_2H_3O_2)_2 + 2\,H_2O$, weiße, in Wasser leicht lösliche Blättchen. *Äußerl.* wie Zinksulfat.

Zincum chloratum, Chlorzink, Zinkchlorid, $ZnCl_2$. Weiße Stangen oder weißes Pulver, das gierig Wasser anzieht und an der Luft zerfließt. *Äußerl.* zur Ätzung als Paste mit Mehl (Canquoins Pasta) 1 : 1 oder 1 : 2, oder als Ätzstift mit 1—5 Teilen Salpeter zusammengeschmolzen. Zur Ätzung von Wunden und Vegetationen auf der Cervix uteri und zur intrauterinen Ätzung 50proz., zu antiseptischen Waschungen 8—10proz., zum Verbinden von Wunden 0,5proz., bei gonorrhoischer Vaginitis und Endometritis 1proz. Lösung als warme Irrigationen zweimal tägl.

Folgende aromatische Zinkverbindungen bezwecken, die adstringierenden und antiseptischen Eigenschaften der Komponenten zu vereinigen.

Zincum sulfocarbolicum, Zinksulfophenolat, phenylschwefelsaures Zink. $Zn(C_6H_4OHSO_4)_2 + 7\,H_2O$. Weiße, verwitternde, leicht lösliche Kristalle; *äußerl.* bei Gonorrhöe in derselben Konzentration wie Zinc. sulfuric.

Zincum sozojodolicum, Sozojodolzink, $Zn(C_6H_2J_2OHSO_3)_2 + 6\,H_2O$ (Sozojodolsäure s. S. 236), farblose Nadeln, in 20 Teilen Wasser löslich; *äußerl.* bei Gonorrhöe, 1—2proz. Lösung, als Streupulver bei Hautkrankheiten, Ekzemen, zur Einblasung in Nase und Rachen mit Talk 1 : 10 gemischt.

8. Blei.

Unter den Metallen nimmt das Blei, besonders in toxikologischer Hinsicht, eine wichtige Stellung ein, die es teils seiner häufigen Benutzung, teils seinen eigentümlichen Resorptions- und Ausscheidungsverhältnissen verdankt.

Blei wird vom Darmkanal aus langsam, aber doch leichter als die meisten übrigen schweren Metalle **resorbiert,** ferner wird es von Wundflächen aus und, wenn seine Verbindungen in Form feinen

Staubes eingeatmet werden, auch durch die Lungen aufgenommen. Einmal aufgenommen, *verbleibt es sehr lange im Organismus.* Es wird fast in allen Organen abgelagert, in größter Menge in Leber, Milz, Nieren und Knochen. Die langsame **Ausscheidung** erfolgt durch die Nieren, das Darmepithel und die Galle, sowie durch Speichel und Milch. Das im Darm ausgeschiedene Metall wird von den Schwefelalkalien des Darminhaltes in unlösliches Schwefelblei, das mit den Fäzes abgeht, übergeführt.

Wirkungen. Die **lokalen Wirkungen** des Bleies enthalten ihr Sondergepräge dadurch, daß es mit Eiweiß unlösliche, kompakte Niederschläge liefert, die einen festen Belag bilden und die Wirkung auf die Oberfläche beschränken. Es ist daher, wie im Einleitungskapitel zu diesem Abschnitt bemerkt ist, der Typus eines adstringierenden Metalls. Auf *heiler Haut* verhalten sich seine Verbindungen ziemlich indifferent; erst wenn die Haut durch langdauernde Anwendung von Lösungen oder bleihaltigen Pflastern und Salben mazeriert und einer Schleimhaut ähnlich geworden ist, macht sich die adstringierende Wirkung geltend. Vielleicht kann unter diesen Bedingungen auch Resorption eintreten. Auf *Wundflächen* bildet es einen aseptischen Schorf, dessen Festigkeit dadurch erhöht wird, daß die Kohlensäure der Luft und die Alkalien des Gewebes Bleikarbonat ausfällen.

Gelöste Bleisalze schmecken erst süß — daher der Name Bleizucker für das essigsaure Salz — dann unangenehm zusammenziehend. Verdünnte Lösungen erzeugen auf *Schleimhäuten* eine sehr oberflächliche Eiweißkoagulation, die die Sekretion einschränkt, das Gewebe anämisch macht und kleine Blutungen stillt, weil die Gefäße durch Gerinnsel verschlossen werden. Der dünne nekrotische Schorf wird ohne stärkere Reaktion und ohne sichtbaren Substanzverlust abgestoßen. Konzentrierte Lösungen rufen die gewöhnlichen Symptome der akuten Magen- und Darmreizung hervor: Übelkeit, Erbrechen, Leibschmerzen, starke Durchfälle mit blutigen Entleerungen und die ernstesten Kollapssymptome.

Allgemeinwirkungen. Injiziert man Säugetieren organische Bleiverbindungen, die weder vom Eiweiß noch von der Kohlensäure des Blutes gefällt werden (andernfalls würden Thrombosen und Embolien augenblicklich den Tod herbeiführen), in die Venen, so beobachtet man, daß sich die Wirkung im wesentlichen auf den Darmkanal und das Zentralnervensystem erstreckt. Im Darm tritt sowohl verstärkte Peristaltik, die zu Diarrhöe führt, als auch Kontraktion größerer Darmabschnitte, die von heftigen Kolikschmerzen und Empfindlichkeit des ganzen Unterleibes begleitet ist, auf. Symptome von

seiten des Zentralnervensystems zeigen sich namentlich bei Hunden und Katzen in Form von ataktischen Bewegungen, unregelmäßigen, an Chorea erinnernden Zuckungen und Konvulsionen, die auf eine Reizung des Kleinhirns und der hintersten Abschnitte des Großhirns bezogen werden. Beide Symptomreihen sind von Interesse, weil sie sich ähnlich bei der chronischen Bleivergiftung beim Menschen wiederfinden.

Infolge der langsamen Resorption beobachtet man *akute resorptive Bleivergiftungen* beim Menschen äußerst selten. In der Regel treten selbst nach sehr großen inneren Dosen, z. B. 15—30 g Bleiacetat oder Bleiweiß, nur Symptome von Gastroenteritis (die tödlich verlaufen kann) auf, und das giftige Salz wird durch Erbrechen und Durchfälle entfernt, bevor es zur Resorption kommt.

Um so wichtiger ist der schädliche Einfluß, den die beständige Beschäftigung mit Bleipräparaten hat. Sehr oft stellt sich nach kürzerer oder längerer Zeit eine sehr bösartige Intoxikation ein: die **chronische Bleivergiftung,** die von allen chronischen Metallvergiftungen die häufigste ist. Sie kommt besonders bei Arbeitern in Schmelzhütten und Bleifarbenfabriken, bei Malern, Lackierern, Typographen und Schriftgießern, Steingut- und Fayencearbeitern (bleihaltige Glasur), Arbeitern in Glashütten usw. vor. Eine nicht seltene Ursache ist ferner die Aufbewahrung von Nahrungsmitteln in bleihaltigen Gefäßen, besonders von solchen, die organische, bleilösende Säuren enthalten. Namentlich ist das feinverteilte Metall gefährlich, größere Partikeln weniger; doch können Soldaten, die jahrelang ohne Symptome eine Bleikugel im Körper getragen haben, schließlich einer Vergiftung anheimfallen. Bei Tauben ruft Schrot, per os gegeben, rasch eine tödliche Vergiftung hervor, deren erstes Symptom Sinken des Körpergewichts ist (Hanzlik). In Werkstätten usw. werden Bleiverbindungen teils als Staub durch die Lungen, teils infolge der Verunreinigung von Eßwaren durch schmutzige Hände aufgenommen. Die Disposition scheint sehr verschieden zu sein, denn von Individuen, die scheinbar unter denselben Bedingungen leben, können manche schon nach Wochen, andere erst nach Jahren Vergiftungserscheinungen zeigen und wieder andere frei ausgehen. In Leichenteilen hat man oft Spuren von Blei nachgewiesen, ohne daß sie Symptome gemacht hätten.

Ein eigentümlicher Zug der chronischen Bleivergiftung ist ihr unregelmäßiger und intermittierender Verlauf. Sie tritt in Anfällen auf, die oft durch lange Perioden scheinbarer Gesundheit getrennt sind, und lange nachdem jede Beschäftigung mit Blei aufgegeben ist, kann sich ein plötzlicher Rückfall einstellen.

Anfangs bestehen meist vage Symptome: unbestimmte Veränderungen im Allgemeinbefinden, geringe Eßlust, sehr häufig Obstipation, verminderte Arbeitskraft, Abmagerung, Anämie, Amennorrhöe; bei Frauen, die in Bleifarbenfabriken beschäftigt sind, ist Abort häufig. Diagnostisch wichtig ist eine in diesem Stadium fast konstant auftretende *Blutveränderung*; sie besteht darin, daß die roten Blutkörperchen Körnchen enthalten, die basische Farbstoffe aufnehmen (punktierte Erythrocyten). Zu den Frühsymptomen gehört ebenfalls der sogenannte *Bleisaum*, eine schiefergraue Verfärbung des Zahnfleisches, die sich von einer Ausscheidung des Metalls in der Mundhöhle herschreibt. Bei mikroskopischer Untersuchung findet man in der Schleimhaut schwarze Körnchen, die aus Schwefelblei bestehen, das durch die bei der Fäulnis von Speiseresten zwischen den Zähnen entstehenden Schwefelverbindungen ausgefällt wird. Der Bleisaum kann das allererste Krankheitszeichen sein, er fehlt selten bei der ausgesprochenen Vergiftung und hält sich noch lange, nachdem jede Zufuhr von Blei aufgehört hat. Für sich allein ist er indessen kein sicheres Kennzeichen, denn Wismut und Silber können einen ähnlichen Saum hervorbringen. Wird die Diagnose zeitig gestellt und jede Beschäftigung mit Blei aufgegeben, so kann sich das Ganze auf diese Prodromalsymptome beschränken. Andernfalls entwickelt sich eine schleichende, sehr langwierige Krankheit, deren Hauptsymptome sind: *Bleikolik*, *Bleiarthralgie*, *Bleilähmungen* und verschiedene *Gehirnleiden*, die unter dem Namen Encephalopathia saturnina zusammengefaßt werden.

Meistens ist die **Bleikolik** das Symptom, das den Kranken zum Arzt führt. Nachdem längere Zeit Übelbefinden und Obstipation bestanden haben, treten plötzlich heftige, zusammenschnürende Schmerzen im Unterleib auf, die am intensivsten in der Nabelgegend empfunden werden und von dort nach allen Richtungen ausstrahlen. Die Schmerzen stellen sich anfallsweise ein; jeder einzelne Anfall ist kurz, aber der Wechsel von Kolikanfällen mit Remissionen und längern freien Intervallen kann sich tage- und wochenlang hinziehen. Während der Paroxysmen sind die Bauchmuskeln kontrahiert, der Leib ist eingezogen und bretthart und es besteht hartnäckige Obstipation; zuweilen stellt sich Erbrechen ein. Der Patient nimmt häufig Bauchlage ein, da Druck auf den Leib die Schmerzen lindert. Die Bleikolik besteht in einem langanhaltenden tonischen Darmkrampf und beruht wahrscheinlich darauf, daß Blei direkt auf die Muskulatur wirkt. Analoge Kontraktionen sieht man nämlich bei Experimenten mit isolierten Darmschlingen, die der Auerbachschen Plexus beraubt sind. Während der Krämpfe ist — wie oft unter starken Schmerzen

— der Puls langsam und gespannt, aber auch in den freien Intervallen findet man Arterienkontraktion (Muskelwirkung) und hohen Blutdruck.

Wird nach dem ersten Bleikolikanfall die Beschäftigung geändert, so kann völlige Heilung erfolgen, aber es können sich auch ohne neuen Bleiimport wieder Kolikanfälle einstellen.

Die **Bleiarthralgie,** Arthralgia saturnina, äußert sich in reißenden oder brennenden Schmerzen, die am häufigsten in den Muskeln in der Nähe der Gelenke der unteren Extremitäten, seltener der oberen Extremitäten lokalisiert sind. Während des Anfalls, der einige Tage dauert, sind die betreffenden Glieder steif und unbrauchbar. Die Gelenke schmerzen bei jeder Bewegung, aber Entzündungssymptome sind nicht nachweisbar, und Druck lindert den Schmerz. Die Arthralgie ist nervösen Ursprungs und wohl von den wirklichen Podagraanfällen, die, wie gleich geschildert werden wird, oft bei Bleivergiftung vorkommen, zu unterscheiden.

Die **Bleilähmung,** Paralysis saturnina, gehört zu den späteren Symptomen und gibt schon eine zweifelhafte Prognose. Sie wird, wenn man vom Larynx (Aphonia saturnina) absieht, nicht im Gebiete der Hirnnerven beobachtet, kann aber sonst so ziemlich an jedem beliebigen Ort auftreten; am häufigsten ist sie zweifellos im Gebiete des Nervus radialis. Die Lähmung befällt oft beide Arme, beginnt aber einseitig und zuerst in dem meistbenutzten Arm, bei Linkshändern also im linken. Zunächst leiden die Extensoren der Finger, später die andern vom Nervus radialis versorgten Muskeln; doch bleiben die Supinatoren lange intakt. Vom Unterarm geht die Lähmung auf Oberarm und Schulter über, ergreift mit Vorliebe den Deltoideus und kann sich von da auf den Brustkorb fortpflanzen. An den unteren Extremitäten werden zuerst die Musculi peronei und extensores digitorum ergriffen, während der Musculus tibialis anterior geradeso wie der Musculus supinator longus lange verschont bleibt. Bei der Bleilähmung stellt sich rasch Degeneration der angegriffenen Nerven und der dazugehörigen Muskeln ein. Über die Pathogenese herrschen verschiedene Anschauungen. Einige halten die Lähmungen für zentralen Ursprungs, andere betrachten sie als Folge peripherer Neuritis.

Die bei der chronischen Bleivergiftung auftretenden **Hirnleiden** können von verschiedener Art sein. Das gewöhnlichste Symptom sind hartnäckige Kopfschmerzen, welche die Vorläufer von Geisteskrankheiten bilden können. Nicht selten bilden Krämpfe den Abschluß, die den Charakter von epileptischen Anfällen haben und sich in so rascher Reihenfolge einstellen, daß der Tod binnen einigen Tagen eintritt (Status epilepticus).

Neben diesen Hauptsymptomen der Bleivergiftung kommen noch viele andere nervöse Leiden vor, deren Beschreibung in Lehrbücher der Toxikologie gehört. Zu den wichtigeren gehört die *Anaesthesia saturnina*, kurzdauernde Anästhesien von wechselndem Sitz. Ein Teil der vorübergehenden *Bleiamblyopien* ist als eine Anästhesie der Retina aufzufassen; in anderen Fällen findet man anatomische Veränderungen, Entzündung und Degeneration des Nervus opticus und endlich können die Amblyopie und Amaurose Folgen einer Nierenerkrankung sein (Retinitis albuminurica). Gleich dem Alkohol kann nämlich auch das Blei *Schrumpfniere* mit allen ihren Folgen, Albuminurie, Herzhypertrophie, Hydrops und schließlich Urämie hervorrufen. Ein Spätsymptom ist die *Arthritis urica*, die namentlich in Frankreich und England so häufig bei Bleivergiftung beobachtet worden ist, daß unzweifelhaft eine Verbindung zwischen beiden bestehen muß. Die Krankheit tritt klinisch wie pathologisch-anatomisch ganz wie das gewöhnliche Podagra auf, nur mit dem Unterschied, daß sie rascher als die genuine Gicht sich über viele Gelenke verbreitet, und daß die Prognose hinsichtlich der Funktionstüchtigkeit schlechter ist, da sich bald bleibende Deformitäten entwickeln.

Therapeutische Anwendung. Die *innere* Anwendung von Bleipräparaten ist kaum je indiziert. Vor nicht langer Zeit verordnete man Bleiacetat häufig als Hämostatikum bei Lungenblutungen, ferner bei hämorrhagischer Nephritis, Pneumonie, Lungenödem und Bronchitis mit starker Sekretion. Diese Indikationen sind jetzt mit Recht aufgegeben. Eine auf Eiweißfällung beruhende adstringierende Wirkung kann das im Blut als Albuminat zirkulierende Blei nicht ausüben und eine generelle Gefäßkontraktion wird mit therapeutischen Dosen kaum erreicht.

Äußerlich werden bleihaltige Umschläge (Bleiwasser), Salben und Pflaster viel benutzt bei *Exkoriationen, Dekubitus, sezernierenden Ulzerationen, Brandwunden* u. dgl.; Wundflächen werden trocken, die Bildung guter Granulationen wird begünstigt, und die Heilung erfolgt oft rasch. Bei *unblutigen Kontusionen, akuten Gelenkentzündungen* u. dgl. sind Bleiwasserumschläge angenehm kühlend, ohne daß man eine tiefere Wirkung erwarten darf. Bleiacetat in Lösung wird ferner viel als Adstringens bei *chronischen Schleimhautentzündungen* gebraucht, z. B. bei *Gonorrhöe, Vaginitis und Konjunktivitis*; zu vermeiden ist es bei *Hornhautulzerationen*, da man die Imprägnierung der Hornhaut mit unlöslichen Bleisalzen zu befürchten hat. Bleioxyd (Hebras Salbe) ist ein sehr wertvolles Mittel zur Behandlung *chronischer Ekzeme*.

Behandlung der Bleivergiftung. Bei akuter Vergiftung wird der Magen entleert, und man gibt schleimige Getränke, Milch, Eiweiß, sowie schwefelsaure Salze (Glaubersalz und Bittersalz), die unlösliches Bleisulfat bilden. Bei der chronischen Vergiftung ist die Prognose immer sehr mit Vorbehalt zu stellen, da nach langer Latenzzeit von neuem die ernstesten Symptome auftreten können. Die Behandlung hat danach zu streben, die Ausscheidung des Metalls zu befördern (Jodkalium, warme Bäder, häufiger Gebrauch laxierender Mineralwässer oder Salze) und richtet sich im übrigen nach den Symptomen. Bei Bleikolik sind warme Bäder und warme Umschläge nützlich; sehr heftige Schmerzen indizieren große Dosen Opium oder Morphin; auch Einatmung von Amylnitrit ist versucht worden. Durch Klysmata von Wasser, Öl oder Glyzerin sucht man Stuhlentleerungen hervorzurufen; die inneren Abführmittel scheinen, wenn der Anfall heftig ist, den Zustand nur zu verschlimmern. Die Arthralgie erfordert oft Morphininjektionen. Die Lähmungen behandelt man in der üblichen Weise; die Hirnsymptome trotzen jeder Therapie.

Präparate und Dosen.

Plumbum aceticum, Bleiacetat, Bleizucker, $Pb(CH_3COO)_2 + 3\,H_2O$, weiße verwitterte Kristalle, leicht in Wasser löslich mit süßlich zusammenziehendem Geschmack. *Innerl.* 0,05—**0,1** bis 3mal tägl., früher oft zusammen mit Opium; darf mit Rücksicht auf Vergiftung jedenfalls nur kurze Zeit gebraucht werden. *Äußerl.* zur Injektion in die Urethra $^1/_4$—$^1/_2$proz., in die Vagina 1—4proz. und als Augenwasser $^1/_4$—1proz. Lösung.

Liquor Plumbi subacetici, Acetum saturninum, Bleiessig, Lösung von Bleioxyd in Bleiacetatlösung. *Äußerl.* zu Umschlägen meist in der offizinellen Verdünnung:

Aqua Plumbi, Bleiwasser, aus 1 Teil Bleiessig und 49 Teilen Wasser bereitet. *Äußerl.* zu Umschlägen bei allerhand Kontusionen und Beschädigungen mit oder ohne Läsion der Haut; wirkt oberflächlich adstringierend.

Unguentum Plumbi, Bleisalbe, bestehend aus Wollfett, Paraffinsalbe und 10% Bleiessig. Trocknende Salbe für Geschwüre, Verbrennungen und Wunden.

Unguentum Plumbi tannici, Unguentum ad decubitum, Gerbsäure-Bleisalbe. *Äußerl.* bei Dekubitus und Exkoriationen.

Cerussa, Plumbum carbonicum, basisches Bleicarbonat, Bleiweiß. Schweres weißes Pulver oder weiße Klumpen, in Wasser unlöslich. Bestandteil der drei folgenden Präparate:

Unguentum Cerussae, Bleiweißsalbe, *äußerl.* als mild adstringierendes Mittel.

Unguentum Cerussae camphoratum, kampferhaltige Bleiweißsalbe; mild reizende Verbandsalbe.

Emplastrum Cerussae, Bleiweißpflaster. Fast nicht klebend.

Lithargyrum, Plumbum oxydatum, Bleiglätte, Bleioxyd. Gelbes oder rötlichgelbes, in Wasser unlösliches, schweres Pulver.

Emplastrum Lithargyri, Emplastrum Plumbi, Bleipflaster, Emplastrum diachylon. Dient als Grundlage für viele andere Pflaster. Ein aus Mennige $P(b_3O_4)$ bereitetes und mit Kampfer versetztes Pflaster ist unter dem Namen

Mutterpflaster, Nürnberger Pflaster bei Laien als „zerteilendes" Mittel sehr angesehen.

Emplastrum Lithargyri compositum, Gummipflaster, Zugpflaster. Enthält Ammoniakgummi, Galbanum und Terpentin, und wirkt daher hautreizend. Von Laien bei Furunkeln u. dgl. benutzt.

Unguentum diachylon, Bleipflastersalbe. *Äußerl.* bei Ulzerationen, nässenden Ekzemen, Akne und verschiedenen andern Hautkrankheiten. Verbindet die adstringierenden und trocknenden Eigenschaften des Bleies mit den deckenden und geschmeidigmachenden des Fettes.

9. Wismut.

Durch Roux' und Metschnikoffs Nachweis der Übertragbarkeit der Krankheit auf Tiere (1903) und durch Schaudinns Entdeckung der Spirochäte (1905) ist die Syphilis der experimentellen Therapie zugänglich geworden. Die Folgen sollten sich unerwartet rasch zeigen. Im Jahre 1910 leitete das Salvarsan eine neue Ära in der Behandlung ein und 1921 erhielten wir im Wismut ein neues und mächtig wirkendes Antiluetikum.

Lokale Wirkung. *Bismutum subnitricum* wirkt auf Wundflächen und Schleimhäuten sekretionsbeschränkend und antiseptisch, teilweise dadurch, daß geringe Mengen in den Sekreten gelöst werden, teilweise auf rein mechanischem Wege, indem das feine Pulver adsorbierend wirkt (vgl. Tierkohle S. 447). Im Darm sättigt es die Peristaltik erregenden Schwefelalkalien und den Schwefelwasserstoff und bringt Durchfälle zum Stillstand.

Schüttelt man basisches Wismutnitrat mit Wasser, so tritt eine schwache hydrolytische Spaltung ein, und das Wasser zeigt schwach saure Reaktion. Freie Säure verringert diese Spaltung; bei einer Acidität, die dem Magensaft entspricht, hört sie ganz auf, und die Acidität bleibt unverändert. Über diese Grenze bindet das Wismut Säure, doch nur in geringem Grade. Bei einem Säuregehalt von 5,6‰ werden nach Böckmanns Analysen nur gegen 10% der freien Säure gebunden. Der Ruf, den Bism. subnitricum als säurebindendes Mittel bei Hyperacidität genießt, ist also unverdient und stammt vermutlich zum Teil vom Namen „basisch", zum Teil auch daher, daß es oft zusammen mit Natriumbikarbonat verschrieben wird.

Allgemeinwirkung. Das größte Interesse beanspruchen die Folgen der jetzt so viel angewandten intramuskulären Injektionen von unlöslichen Salzen oder des Metalles selbst. Das erste Resorptionssymptom ist eine auf Ablagerung von Wismutsulfid beruhende dunkle, an den Bleisaum erinnernde Verfärbung des Zahnfleisches, ausnahmsweise heftigere Stomatitis. Darmsymptome (Durchfälle,

Blutungen) können vorkommen, sind aber selten. Dasselbe gilt von Hauteruptionen, wie Urticaria, Erytheme, exfoliative Dermatitis. Von größerer Wichtigkeit sind die nach wiederholten Injektionen häufig auftretenden Nierensymptome (Eiweiß, Epithel, Cylinder). Das Bild gleicht also, nur in gemilderter Form, der sogenannten therapeutischen Quecksilbervergiftung. Intravenös ist Wismut sehr giftig. Schon sehr kleine Dosen können Fieber, Kiefer- und Zahnschmerz („Choc dentaire"), den angioneurotischen Symptomenkomplex, wie nach Salvarsan, und plötzlichen Tod zur Folge haben.

Von frischen — nicht von granulierenden — Wundflächen aus kann eine bedeutende Resorption stattfinden und man hat oft nach unvorsichtigem Gebrauch von Wismutsubnitrat auf großen Wundflächen, z. B. umfangreichen Brandwunden, sehr ernste Vergiftungen beobachtet. Die Symptome bestehen in Salivation, Lockerwerden der Zähne und ulzeröser Stomatitis, Diarrhöe und zuletzt Nephritis. In der Regel ist die Prognose gut, sofern das Mittel rasch von der Wunde entfernt wird, indessen hat man auch letalen Verlauf beobachtet.

Anders verhält es sich bei innerer Anwendung. Daß eine Resorption von Wismut durch die Magen-Darmschleimhaut entweder gar nicht oder nur in sehr beschränktem Maße stattfindet, geht hinlänglich daraus hervor, daß Vergiftungssymptome bei der inneren Anwendung von Bismutum subnitricum zu den größten Seltenheiten gehören. Man hat gelegentlich Spuren von Wismut im Urin nachgewiesen, aber gewöhnlich geht die ganze Menge mit den Fäzes ab, die von Wismutoxydul und Schwefelwismut schwarz gefärbt werden. Letzteres kann Kristalle bilden, die ganz wie Häminkristalle aussehen.

Das hier Gesagte gilt indes nur für die in der Therapie üblichen Mengen. Nach den sehr großen Gaben, die man vor einiger Zeit in diagnostischer Absicht bei Röntgenphotographien von Magen und Darm brauchte, hat man wiederholt die gefährlichsten Vergiftungen beobachtet, für die indessen nicht das Metall, sondern die Säure verantwortlich zu machen ist. Die Symptome (Cyanose, Kollaps) gleichen nämlich der nach großen Dosen von Amylnitrit oder andern Nitriten auftretenden Vergiftung und haben ihre Ursache darin, daß gewisse zuweilen im Darm vorhandene Bakterien das Salz zu salpetriger Säure reduzieren. Man verwendet daher jetzt zu diagnostischen Zwecken Wismutkarbonat, Bariumsulfat oder andere keine Salpetersäure enthaltenden Verbindungen.

Das aufgenommene Metall scheint sich im ganzen Körper zu verteilen und ist u. a. im Gehirn und in der Cerebrospinalflüssigkeit

nachgewiesen worden, was therapeutisch wahrscheinlich von Bedeutung ist. Die **Ausscheidung** erfolgt durch Darm und Nieren, kleine Mengen finden sich auch im Speichel. Nach einer Injektionskur nimmt die Ausscheidung auf jeden Fall mehrere Wochen in Anspruch.

Therapeutische Anwendung. Bismutum subnitricum ist ein sehr wertvolles Mittel für die Behandlung des *Ulcus ventriculi.* Seine günstigen Wirkungen sind darin zu suchen, daß es adstringierend wirkt, und daß es (wie Versuche an Tieren mit artifiziellen Magengeschwüren zeigen) auf dem Geschwürsboden fixiert wird und diesen mechanisch beschützt. Es ist in großen Dosen auf leeren Magen zu geben, und wenn der Sitz des Geschwürs sich einigermaßen bestimmen läßt, soll man, nachdem das Pulver genommen ist, den Patienten eine solche Lage einnehmen lassen, daß es auf seinen Bestimmungsort herabsinken kann. Das basische Wismutnitrat wird ferner bei akutem und chronischem *Durchfall*, sowie bei *ulzerösen Darmaffektionen* angewandt.

Äußerlich wird es als trocknes Antiseptikum namentlich bei *Brandwunden* benutzt, ist aber kein harmloses Mittel, da man, wie oben bemerkt, öfters Resorption und Vergiftung beobachtet hat; es ist also mit Vorsicht zu brauchen.

Die neuere Zeit hat zahlreiche Wismutpräparate gebracht, deren Zweck es ist, die adstringierenden Eigenschaften des Wismuts mit den antiseptischen Wirkungen verschiedener Benzolderivate zu vereinigen. Die wichtigsten sind folgende: das **basisch salicylsaure Wismut** hat der Hauptsache nach dieselben Wirkungen wie das basische Nitrat und wird bei *Diarrhöe* gebraucht. **Basisch gallussaures Wismut** (Dermatol) benutzt man als *Wundmittel* und bei *Hautkrankheiten.* Es wirkt stark trocknend und wenig reizend, eignet sich aber nicht für unreine oder stark sezernierende Wunden, da es mit dem Wundsekret zu harten Krusten erstarrt, unter denen der Eiter stagniert. **Tribromphenolwismut** (Xeroform) ist vielleicht das beste von den vielen Jodoformsurrogaten. Es wird in großer Ausdehnung bei der trocknen Wundbehandlung als ein fast geruchloses, austrocknendes und nicht giftiges Antiseptikum gebraucht.

Gegen **Syphilis** war Wismut schon 1889 von Balzer und später von Ehrlich versucht worden. Aber erst 1921 wurde sein Ruf durch Sazerac und Levaditi begründet, die fanden, daß Kaninchensyphilis durch intravenöse Injektionen von Kaliumnatriumwismuttartrat geheilt werden konnte. Bald darauf erschienen auch Fourniers und Guenots Berichte über klinische Versuche am

Menschen. Das Ergebnis aus den Erfahrungen der folgenden Jahre kann dahin zusammengefaßt werden, daß Wismut als Antiluetikum wirksamer ist als Quecksilber, aber schwächer als Salvarsan, vor dem es jedoch den großen Vorzug hat, daß der Abstand zwischen den therapeutischen und den toxischen Dosen viel größer ist. Die Behandlung ist daher weit ungefährlicher und zugleich bequemer.

Über die verschiedenen Stadien und Symptome ist folgendes zu merken.

Aus der Initialsklerose verschwinden die Spirochäten meist erst nach einigen Tagen — also langsamer als nach Salvarsan — was sich auch dadurch zu erkennen gibt, daß das mit dem plötzlichen Massentod der Parasiten zusammenhängende sogenannte „Spirochätenfieber" seltener ist. Trotz frühzeitiger Behandlung kann sich eine schwach positive *Wassermannsche* Reaktion einstellen, und eine bereits positive Reaktion verschwindet nicht schnell. Obgleich von wohlgeglückten Abortivkuren (durch Reinfektion bestätigt) berichtet wird, dürften die angeführten Tatsachen genügen, um den Schluß zu begründen, daß Salvarsan resp. Neosalvarsan die gebotene Behandlung der primären Syphilis ist.

Die gewöhnlichen sekundären Symptome, Ausschlag, Schleimhauterosionen, nässende Papeln usw. verschwinden fast immer rasch. Entsprechend der Mittelstellung des Wismuts ist Herxheimers Reaktion häufiger als bei Quecksilberbehandlung, aber weniger ausgesprochen als nach Salvarsan. Neurorezidive sind sehr selten. Syphilis maligna wird günstig beeinflußt. Dasselbe gilt von den Spätsymptomen, z. B. tertiären Hautaffektionen, gummösen Prozessen, Aortitis luetica, Nerven- und Hirnsyphilis. Befriedigende Resultate kann man bei quecksilber- und arsenresistenten Fällen sehen. Bemerkenswert ist die von vielen Autoren betonte günstige Wirkung bei Tabes. Bei Paralyse ist kaum etwas zu erreichen.

Die kongenitale Syphilis eignet sich gut für Wismutbehandlung.

Die schon erwähnten *Nebenwirkungen*, Wismutsaum, Dermatitis und Diarrhöe (selten) sowie Albuminurie, eventuell Nephritis, sind fast nie gefährlich. Der Urin muß doch öfters untersucht werden und ernstere Nierensymptome werden als Kontraindikation betrachtet. Alles dies gilt von den intramuskulären Injektionen; intravenöse Anwendung ist zu riskant.

Selbstverständlich sind noch viele Erfahrungen zu sammeln, bevor ein endgültiges Urteil über den Wert der Wismutbehandlung gefällt werden kann. Auch die Wahl des Präparates ist schwierig, weil schon allzuviele vorliegen (nach E. Hoffmann bis August 1924

ca. 130). Wenn unten nur die beiden, nach der klinischen Literatur zu urteilen, am meisten benutzten genannt werden, so soll damit nicht gesagt sein, daß andere nicht ebensogut sind.

Präparate und Dosen.

Bismutum subnitricum, basisches Wismutnitrat, weißes, in Wasser wenig lösliches Pulver. *Innerl.* bei Ulcus ventriculi $^1/_2$—1 Teelöffel (in Wasser geschüttelt) dreimal tägl. auf leeren Magen oder 20 g in 150 g Wasser morgens nüchtern. Bei Diarrhöe 1,0—2,0 oder größere Dosen, oft zusammen mit Opium; für Säuglinge 0,2—0,3 mehrmals tägl.

Bismutum subsalicylicum, basisches Wismutsalicylat, weißes, in Wasser unlösliches Pulver. *Innerl.* bei Magenkrankheiten und Diarrhöe 0,2—1,0, für Kinder 0,05—0,1 3—4mal tägl. Von dieser Verbindung so große Dosen wie vom Nitrat zu geben, verbietet der Salicylsäuregehalt. Empfohlen bei Kinderdiarrhöe als Schüttelmixtur mit einem schleimigen Vehikel, das das Pulver suspendiert erhält. Rp. Bismut subsalicylic. 4,0, Mucilag. Salep 100,0 oder: Bismut. subsalicyl. 4,0, Glycerini 10,0, Aqu. 90,0 (Penzoldt), 1 Teelöffel bis 1 Kinderlöffel aller 2—3 Stunden.

Bismutum subcarbonicum, basisches Wismutkarbonat, weißes, in Wasser unlösliches Pulver. *Innerl.* als Adstringens in Dosen wie Bismut. subnitric. Als diagnostisches Mittel (Röntgenphotographie oder -durchleuchtung) 20—30 g und mehr in einem passenden Vehikel, z. B. Mehlbrei oder dickflüssiger Suppe, verteilt.

Bismutum subgallicum, Dermatol, $C_6H_2(OH)_3COOBi(OH)_2$, schwefelgelbes, geruchloses, in Wasser unlösliches Pulver. *Äußerl.* als Streupulver, unvermischt oder mit Stärke oder Talk (1 : 4) versetzt, in Salben (1 : 5), Kollodium (1 : 10). *Innerl.* als Antidiarrhoikum bei Tuberkulose, Typhus, Dysenterie 0,2—0,5 mehrmals tägl.

Bismutum tribromphenolicum, Xeroform, $(C_6H_2Br_3O)_2BiOH + Bi_2O_3$. Gelbes, fast geruch- und geschmackloses Pulver. *Äußerl.* als Streupulver.

Noviformium, Tetrabrombrenzkatechinwismut, gelbes, geruchloses Pulver. *Äußerl.* als antiseptisches Streupulver.

Andere Wismutpräparate sind *Wismutoxyjodidgallat* (*Airol*), antiseptisches Streupulver; *Jodresorcinsulfonsaures Wismut,* unter dem Namen *Anusol* als antiseptisches und juckenstillendes Mittel bei Hämorrhoiden und Pruritus ani empfohlen; *Crurin* (*Chinolinwismutrhodanat*) soll, wie der Name besagt, bei Beingeschwüren gebraucht werden und wird zugleich als Antigonorrhoikum zu Injektionen in die Urethra empfohlen. Rp. Crurini 1,0 contere c. Aqu., Glycerini aa 5,0, Aqu. ad 200,0. *B. bitannicum* (Tannismut). *Innerl.* 0,5 3—5mal tägl. bei Diarrhöe.

Trepolum, das ursprüngliche, französische Präparat, ist Kaliumnatriumwismuttartrat (ca. 64% Bi) in öliger Suspension, wovon 1 ccm etwas über 0,06 Bi enthält. *Intramuskulär* bei Syphilis 2 ccm jeden 3. Tag, im ganzen bis zu 12 Injektionen. Wenn die Wassermannsche Reaktion nach einer 2—3wöchentlichen Pause positiv ist, eine neue Serie. Für Säuglinge bis zu 1 Jahr ein schwächeres Präparat, in 1 ccm 0,025 Trepol enthaltend. Erst $^1/_2$, später 1 ccm jeden 4. Tag.

Bismogenolum, deutsches Präparat, ist eine Wismutoxybenzoësäureverbindung mit ca. 60% Bi in öliger Suspension, wovon 1 ccm ca. 0,06 Bi enthält. *Intramuskulär* bei Syphilis 1—2 ccm jeden 3. Tag, im ganzen 12—15 Injek-

tionen, im übrigen wie Trepol. Beide Präparate müssen vor der Anwendung gut umgeschüttelt werden, damit sich das unlösliche Wismutsalz gleichmäßig im Öl verteilt.

10. Aluminium.

Das Aluminium schließt sich in klinischer Hinsicht an die schweren Metalle an, aber die lokale Wirkung ist nach Straubs Untersuchungen von anderer Art. Setzt man einer Eiweißlösung, z. B. Blutserum, die offizinelle 8proz. Aluminiumacetatlösung zu, so wird das Eiweiß nicht gefällt, verdünnt man aber die Lösung mit 10 Teilen Wasser (die in der Praxis gebräuchliche Konzentration), so tritt eine Ausflockung und gleichzeitig eine Gelatinierung ein, wodurch vorhandene Bakterien ,,eingemauert" werden. Das therapeutische Resultat wird ungefähr dasselbe wie bei Anwendung anderer metallischer Adstringentien. Große Dosen Alaun können tödliche Gastroenteritis hervorrufen, aber resorptive Wirkungen sind unbekannt, und die moderne Benutzung des Aluminiums zu Kochgeschirren usw. bringt keine Gefahr für die Gesundheit mit sich.

Nach subkutaner Injektion von milchsaurem Aluminiumnatrium entwickelt sich bei Säugetieren (Kaninchen, Hunden, Katzen) sehr langsam eine mit dem Tode endende Vergiftung: Appetitverlust, hartnäckige Obstipation, zuweilen Erbrechen, Abmagerung und Entkräftung, Herabsetzung der Sensibilität, motorische Schwäche, die mit Krämpfen und eigentümlichen Zwangsbewegungen verbunden sein kann, Lähmung der Zunge und der Unterkiefer- und Gaumenmuskulatur und schließlich Atemlähmung. Die Sektion ergibt Injektion und Schwellung der Intestinalschleimhaut, sowie fettige Degeneration in Leber und Nieren.

Therapeutische Anwendung. Mit verschiedenen Metallen und Schwefelsäure bildet Aluminium schön kristallisierende Verbindungen, die sogenannten Alaune, von denen der **Kaliumalaun** offizinell ist. Er schmeckt zugleich süß und stark zusammenziehend; in Substanz innerlich genommen reizt er stark, in Lösung wirkt er adstringierend und wird bei Katarrhen verschiedener Schleimhäute angewandt, innerlich bei *Diarrhöe,* zum Gurgeln bei *Angina,* zur Spülung bei *Fluor albus.* Erhitzt man Kalialaun vorsichtig, so entweicht das Kristallwasser (bei starker Erhitzung auch Schwefelsäure) und man erhält den ,,*gebrannten Alaun*". Der Verlust des Kristallwassers macht die Substanz hygroskopisch und verstärkt die lokale Wirkung.

Aluminiumacetat wirkt auf die oben beschriebene Weise antiseptisch und wurde vor der Zeit der Karbolsäure von Burow, nach dem eine Lösung dieses Salzes genannt ist, für die Wundbehandlung empfohlen. Auch jetzt wird es noch vielfach neben den neueren Antisepticis verwendet.

Präparate und Dosen.

Alumen, Kalium-Aluminiumsulfat, Alaun, $KAl(SO_4)_2 + 12\,H_2O$. Farblose, kristallinische Stücken, langsam löslich in 10 Teilen Wasser. *Innerl.* 0,2—0,5 in Lösung mehrmals tägl. *Äußerl.* zum Gurgeln bei Angina 2proz. Lösung; kann zweckmäßig mit Kal. chloric. kombiniert werden: Rp. Kal. chloric. 10,0, Alum. 6,0, Aqu. Menth. piperit. ad 300,0. Fein pulverisiert zum Einblasen in den Larynx und mit 5 Teilen Talk gemischt als Schnupfpulver.

Alumen ustum, gebrannter Alaun. $KAl(SO_4)_2$, weißes Pulver. Etwas stärker adstringierend als gewöhnlicher Alaun. *Äußerl.* auf Tampons bei gonorrhoischer Vaginitis.

Liquor Aluminii acetici, Aluminiumacetatlösung, Burowsche Flüssigkeit, essigsaure Tonerdelösung. Enthält ungefähr 8% eines basischen Acetats; *äußerl.* mit 5—10 Teilen Wasser verdünnt zur Ausspülung von Wundhöhlen, zu Waschungen und Umschlägen auf Wunden, juckende Hämorrhoiden usw. *Gelonida Aluminii subacetici,* 0,5 und 1,0, Oxyurenmittel.

Aluminium sulfuricum, Aluminiumsulfat, $Al_2(SO_4)_3 + 18\,H_2O$, weiße, kristallinische, sehr leicht in Wasser lösliche Stücken; stark adstringierend. *Äußerl.* wie Alaun. Selten *innerl.* in Lösung (0,5 : 150,0 eßlöffelweise) als Darmadstringens bei Katarrhen und Blutungen.

Liquor Aluminii acetico-tartarici (= Alsol), Kombination von Aluminiumacetat und -tartrat, farblose, sirupartige Flüssigkeit. *Äußerl.* mit 50—100 Teilen Wasser verdünnt als Antiseptikum und als Gurgelwasser. *Alumnolum,* naphtholsulfonsaures Aluminium, als Streupulver, als 5—10proz. Salbe und als 1—5proz. Lösung gebraucht.

11. Chrom.

Chrom ist ein schweres Metall, das sich im chemischen System einerseits an das Eisen, anderseits an das Aluminium anschließt. Von seinen Verbindungen wird nur das *Chromsäureanhydrid* oder Chromtrioxyd, meistens Chromsäure genannt, in der Medizin benutzt.

Chromsäureanhydrid ist äußerst hygroskopisch, zieht begierig aus feuchtem Gewebe Wasser an und wirkt gleichzeitig unter Ausscheidung von grünem Chromoxyd ($2\,CrO_3 = Cr_2O_3 + O_3$) schon bei gewöhnlicher Temperatur energisch oxydierend auf organische Verbindungen. In Substanz oder konzentrierter Lösung ätzt es tief, aber langsam und hinterläßt einen trockenen Ätzschorf, der sich nach 6—8 Tagen abstößt. Verdünnte Lösungen von Chromsäureanhydrid oder chromsauren Salzen fällen Eiweiß und härten das Gewebe, eine Eigenschaft, die in der mikroskopischen Technik benutzt wird. Von Wunden aus werden diese Verbindungen leicht resorbiert und können eine charakteristische Vergiftung hervorrufen. Die Symptome bestehen in Erbrechen und Durchfällen, wobei gelb oder grünlich gefärbter, später blutiger Magen- und Darminhalt

entleert wird. Bei innerer Darreichung (man hat Kaliumbichromat als Antisyphilitikum versucht) kommt es schon nach Dosen von 0,03 g zu leichten gastrischen Symptomen. Tierversuche mit größeren Mengen ergeben, daß Chrom gleich andern schweren Metallen außerdem Wirkungen auf das Zentralnervensystem (Krämpfe und Lähmungen) hat. Bei Fabrikarbeitern, die mit der Herstellung von Chromsäurepräparaten beschäftigt sind, sieht man hartnäckige Rhinitis und zuweilen Perforation der Nasenscheidewand, deren Entstehen darauf zurückzuführen ist, daß beim Einatmen kleine Partikelchen an der feuchten Schleimhaut über dem Septum haften bleiben.

In Substanz oder in konzentrierter Lösung findet Chromsäureanhydrid Anwendung bei *spitzen* und *breiten Kondylomen* und bei *phagedänischen Geschwüren*, in verdünnten Lösungen bei *syphilitischen Ulzerationen* und bei *Schleimhauthypertrophien* in Nase und Rachen; vorsichtig vorgenommene Pinselungen sind gegen *Fußschweiß* wirksam.

Präparate.

Acidum chromicum, Chromsäureanhydrid, Chromtrioxyd, CrO_3; dunkelrote metallglänzende, an der Luft zerfließende Prismen. *Äußerl.* als Ätzmittel: man bringt mit einem Glasstab ein paar Kristalle oder etwas von der konzentrierten Lösung auf die betreffende Stelle; zu Pinselung auf Ulzerationen und Schleimhäuten 5—10proz. Lösung. Bei Fußschweiß: einmal wöchentlich (im ganzen dreimal) werden die Füße mit einer 5proz. Lösung eingepinselt, vorher ist ein Fußbad zu nehmen und die Haut abzutrocknen; epidermisentblößte Stellen sind auszulassen.

Kalium bichromicum, Kaliumbichromat, $K_2Cr_2O_7$. Dunkelgelbrote, in 10 Teilen Wasser lösliche Kristalle. *Äußerl.* wie Chromsäure.

12. Andere Metalle.

Gold. Im Jahr 1890 teilte Koch mit, daß Kaliumgoldcyanid sehr giftig für Tuberkelbazillen sei und ihr Wachstum in Kulturen schon in einer Verdünnung von 1 : 1 Millionen verhindere. Später hat man therapeutische Versuche mit verschiedenen Verbindungen, z. B. Feldts Krysolgan und Möllgaards Sanocrysin angestellt. Das letztere wurde vor ca. 4 Jahren eingeführt und anfangs in großen Dosen (bis zu 1 g) empfohlen, die sich jedoch als gefährlich erwiesen; mehrere Todesfälle. Es wird jetzt bei Lungentuberkulose in Dosen von 0,05 angewandt, langsam steigend bis 0,5, intravenös in 5proz. Lösung, eine Injektion wöchentlich. Die Intensität der Behandlung richtet sich nach dem Zustand und der Reaktion des Patienten. Die ernstesten Fälle erfordern die größte Vorsicht.

Präparat.

Sanocrysinum, Natriumaurothiosulfat, $Au(S_2O_3)_2Na_3$, weiße, leicht in Wasser lösliche Kristallnadeln. *Intravenös* in 5proz. Lösung in destilliertem und sterilisiertem Wasser. Über die Dosen s. oben.

Mangan. Man hat das mit dem Eisen verwandte Mangan oft bei Chlorose und andern Anämien empfohlen; über therapeutische Wirkungen ist nichts Sicheres bekannt. Es ist in zahlreichen Pflanzen, u. a. in vielen Kulturgewächsen, z. B. Kornarten, Kartoffeln, Linsen, Erbsen, Kakao, Kaffee nachgewiesen und ist nach Bertrand ein normaler Bestandteil auch des tierischen Organismus. Auf Schleimhäuten wirken Mangansalze ätzend; ins Blut injiziert rufen sie in den Nieren und im Darm — den Orten, wo sie ausgeschieden werden — Entzündung hervor, bewirken ein Sinken des Blutdruckes und Tod durch Atmungsstillstand. (Das übermangansaure Kalium gehört zu den Oxydationsmitteln und ist bei diesen besprochen worden.)

Nickel und **Kobalt** gehören ebenfalls zur Gruppe des Eisens und sind beide sehr giftig, wenn sie ins Blut injiziert werden. Der Tod der Versuchstiere erfolgt unter den gewöhnlichen Entzündungserscheinungen von seiten des Intestinalkanales, Krämpfen von verschiedenem Typus und zentraler Lähmung. Nickel hat in neuerer Zeit wegen seiner Verwendung zu Hausgeräten und Kochgeschirren Interesse gewonnen; es wird wahrscheinlich nicht oder nur in verschwindender Menge resorbiert, denn Vergiftungen sind nicht beobachtet worden.

Zinn gehört zu den vielen verlassenen Epilepsiemitteln. Es findet sich in kleinen unschädlichen Mengen in vielen Konserven. Größere Mengen können gastrointestinale Symptome hervorrufen, resorptive Wirkungen sind nicht mit Sicherheit beobachtet worden. Viele angebliche Zinnvergiftungen sind verdorbenen Eßwaren zuzuschreiben.

Vanadium steht im periodischen System in der sogenannten Stickstoffgruppe mit Antimon und Arsen zusammen. An das letztere Element schließt es sich in seinen giftigen Wirkungen und nach Berthol auch in therapeutischer Hinsicht an. Verschiedene Salze (*vanadinsaures Kalium, Lithium* und *Eisen,* 0,004—0,005 dreimal tägl., 3 Tage in jeder Woche) sollen appetitanregend und günstig auf die Ernährung bei Schwächezuständen, speziell Tuberkulose, wirken.

Bei verschiedenen Ascidien findet sich Vanadium in beträchtlicher Menge im Blutfarbstoff und spielt wahrscheinlich eine Rolle als Sauerstoffüberträger.

Tellur, das in chemischer Hinsicht dem Schwefel sehr nahe steht, hat die eigentümliche Wirkung, die Schweißsekretion zu unterdrücken, wahrscheinlich indem es wie Atropin die Drüsennerven lähmt. Bei

Phthisikern verhindern 0,03—0,05 *tellursaures Kalium* oder *Natrium*, Na_2TeO_4, vollständig den nächtlichen Schweißausbruch, sie sind aber ganz unbrauchbar, weil alle Ausscheidungen und besonders die Exspirationsluft einen durchdringenden Knoblauchgeruch annehmen, der in den Fäzes 2 Monate, in der Exspirationsluft sogar noch $^1/_2$ Jahr, nachdem das Mittel ausgesetzt worden ist, bemerklich sein kann. Erklärt wird dieses Phänomen durch Untersuchungen von Hofmeister, der gezeigt hat, daß das verabreichte Tellursalz in dieser oder jener Form, vielleicht als metallisches Tellur, abgelagert wird und ganz allmählich in das flüchtige, mit intensivem Geruch behaftete Tellurmethyl, $Te(CH_3)_2$, übergeführt wird. Levaditi und seine Mitarbeiter haben jüngst gefunden, daß verschiedene anorganische Tellurverbindungen experimentelle Kaninchensyphilis heilen.

Cer. Verbindungen des Erdmetalles Cer rufen, wenn sie ins Blut injiziert werden, Lähmung der Herzganglien und -muskulatur sowie Entzündung des Magen-Darmkanals und der Nieren hervor. Das oxalsaure Salz, *Cerium oxalicum*, $Ce_2(C_2O_4)_3 + 9\,H_2O$, ein weißes, in Wasser unlösliches, geruch- und geschmackloses Pulver, wurde gegen hartnäckiges Erbrechen, dem keine Magenerkrankung zugrunde liegt, z. B. bei Schwangerschaftserbrechen und Seekrankheit angewandt. Auf welche Weise es wirkt, ist unbekannt; Dosis: 0,05—0,15.

V. Fermente und Nährstoffe, Vitamine.

1. Fermente.

Pepsin.

Das Ferment des Magensaftes, das Pepsin, das bei fast allen Wirbeltieren vorkommt (es fehlt nur bei einigen Fischen, die keinen Ventrikel besitzen), verdaut bekanntlich Eiweiß nur in saurer Lösung. Zu medizinischem Gebrauch wird es fabrikmäßig aus Kälber- und Schweinemagen hergestellt. Es wird als verdauungsbeförderndes Mittel bei Dyspepsie im Verlauf der verschiedensten akuten und chronischen Krankheiten verordnet, meist jedoch ohne sonderlichen Nutzen, da die Voraussetzung für seine Anwendung selten erfüllt zu sein scheint. Künstliche Verdauungsversuche mit Magensaft, der bei dyspeptischen Zuständen entnommen wird, zeigen nämlich fast immer daß die Verdauung normal vonstatten geht, sobald die nötige Salzsäuremenge zugesetzt wird, daß es also nicht das Ferment ist, was fehlt. Praktisch ist diese diagnostische Methode indessen meist nicht anwendbar. Das Pepsin läßt sich ebensowenig wie andere Fermente in reinem Zustande darstellen, seine chemische Natur ist nicht bekannt, und die gewöhnlichen Handelspräparate sind oft wenig wirksam. Es ist deshalb vor der Verwendung auf seine Aktivität zu untersuchen; die Methode ist in der Pharmakopöe beschrieben.

Pankreatin.

Der Pankreassaft enthält ein Ferment, das Stärke in Zucker überführt, ein zweites, das Eiweiß in alkalischer Lösung verdaut, und ein drittes, das Fette verseift; alle drei sollen im Pankreatin vorhanden sein, das als trocknes Pulver und in flüssiger Form gewonnen wird. Die Wirksamkeit dieser in alkalischer Lösung arbeitenden Fermente wird wahrscheinlich bei der Passage durch den sauren Mageninhalt abgeschwächt oder aufgehoben.

Insulin.

Schon lange hat man vermutet, daß die Bauchspeicheldrüse außer den Verdauungsfermenten, die durch den Ausführungsgang nach dem Darm geleitet werden, auch ein „inneres Sekret" produziert, das ins

Blut übergeht und von entscheidender Bedeutung für den Kohlehydratumsatz ist. Der endgültige Beweis dafür wurde 1889 geliefert, als v. Mehring und Minkowski entdeckten, daß die Totalexstirpation der Drüse bei Hunden schweren Diabetes nach sich zog. Alle Bestrebungen durch Pankreaspräparate oder die frische Drüse die Krankheit zu heilen, mißglückten jedoch, und ebenso scheiterten die oft wiederholten Versuche, die wirksame Substanz oder das Hormon in mehr oder weniger reinem Zustand zu gewinnen.

Der jetzt erzielte entscheidende Fortschritt beruht erstens auf der Hypothese, daß das gesuchte Hormon sehr leicht von den Fermenten, speziell dem Trypsin zerstört wird, und zweitens auf Scobolews jetzt 25 Jahre alten Nachweis, daß Unterbindung des Ausführungsganges nur zu Atrophie der acinösen, Verdauungsfermente liefernden Teile der Drüse führt, während die Langerhansschen Inseln intakt bleiben und kein Diabetes auftritt — ein Fingerzeig, wo das Hormon zu suchen war. Banting und Best folgten dieser Anregung. Sie unterbanden den Ductus pancreaticus, warteten die Degeneration ab und konnten aus der jetzt nur noch intern sezernierenden Drüse einen Extrakt gewinnen, der bei Tieren die erwartete Wirkung hatte. Er wurde nach seinem Ursprung *Insulin* genannt. Auch alle neueren und verbesserten Darstellungsarten beruhen auf demselben Grundsatz, aber die Fermente werden auf bequemere Weise, entweder durch Abkühlung oder durch Chemikalien unschädlich gemacht.

Insulin oder verwandte innere Sekrete kommen vielleicht bei allen Tieren vor. Fabrikmäßig wird es aus Rind-, Schwein- und Schafpankreas hergestellt. Besonderes Interesse bieten verschiedene Fische dar, weil bei ihnen die Langerhansschen Inseln so gelegen sind, daß sie für sich herauspräpariert werden können. Sie liefern einen sehr wirksamen Extrakt, die übrige Drüse nicht. Damit ist der sichere Beweis für den Ursprung geliefert (Jackson, Mac Leod). Durch eine Reihe von Untersuchungen sind ähnliche Stoffe auch bei vielen Pflanzen nachgewiesen (Collips „Glukochinin"). Vielleicht steht der günstige Einfluß der Hafertage bei Diabetesacidose damit in Verbindung.

Das Insulin ist vorläufig also nur ein viele Pankreasbestandteile enthaltender Extrakt. Das Hormon selbst ist nicht isoliert und seine chemische Natur ist unbekannt. Es ist hitzebeständig, also kein Ferment oder Enzym, und wird in diesem Kapitel nur wegen seiner Abstammung aus dem Pankreas behandelt. Es wird, wie gesagt, vom Trypsin zerstört, dialysiert nicht und läßt sich wie Albumosen und Globuline durch Halbsättigung der wässerigen Lösung mit Ammoniumsulfat aussalzen; möglicherweise ist das Hormon nur an

Eiweißstoffe adsorbiert. Vom Pankreas her wird es durch das Blut überall im Körper herumgeführt und läßt sich daher in allen Organen nachweisen.

Wirkungen. Injiziert man gesunden Tieren (Kaninchen) subkutan Insulin, so beginnt sehr bald, z. B. nach einer halben Stunde, der Blutzucker abzunehmen, erreicht aber nach einer mäßigen Dosis bald wieder den normalen Wert, der bei etwa 0,10 % liegt. Geht die Abnahme bis auf 0,045 % oder tiefer herab, so tritt die ,,hypoglykämische Reaktion" ein. Zunächst stellen sich Zeichen von Hunger und Durst ein, die Tiere werden kraftlos und unruhig, die Atmung wird periodenweise stark beschleunigt, es kommt zu Krämpfen, Koma und schließlich erfolgt der Tod durch Atemlähmung. Bis zum letzten Augenblick kann das Tier jedoch rasch und sicher durch subkutane Injektion von Glukose gerettet werden, ein Beweis, daß der Symptomenkomplex durch Zuckermangel hervorgerufen ist.

Ob das Insulin verminderte Bildung oder erhöhten Verbrauch von Zucker im Organismus bewirkt, ist eine oft erörterte Frage. Die Wahrscheinlichkeit spricht für das letztere. In vielen Versuchen, die unter anderem von Burn und Dale mit Durchströmung isolierter Organe mit zuckerhaltigem Blut angestellt wurden, fand man ein größeres Defizit, wenn dem Blut Insulin zugesetzt war Der Zucker wird teils oxydiert, teils in Glykogen verwandelt; dies geschieht hauptsächlich in der quergestreiften Muskulatur, die also als Haupterfolgsorgan des Insulins bezeichnet werden kann. Loewi hat die Beobachtung gemacht, daß die roten Blutkörperchen aus normalem Plasma mehr Zucker aufnehmen (adsorbieren) als aus Plasma von Diabetikern, und daß Insulin diesen Unterschied aufhebt. Hieraus wird der Schluß gezogen, daß das diabetische Plasma eine Substanz ,,Glykämin" enthält, die die Fixation des Zuckers an die Blutkörperchen und damit seine Oxydation verhindert. Das Insulin ist also der Antagonist dieser hypothetischen Substanz.

Therapeutische Anwendung. Bei *Coma diabeticum* wirkt Insulin lebensrettend, wenn die Behandlung nicht allzu spät eingeleitet wird. Eine absolute Indikation bildet ferner *Diabetesacidose*. Parallel mit der Abnahme des Blutzuckers schwinden auch die Ketonkörper, Durst, Hunger usw., und die in der Regel jungen, mageren Patienten nehmen rasch an Gewicht zu. Der Erfolg läßt sich bei fortgesetzter Behandlung unbestimmt lange Zeit, jedenfalls jahrelang, festhalten. (Man hat pankreaslose Hunde durch Insulin mehr wie ein Jahr am Leben erhalten.) Vor Narkose und Operationen, die bei Diabetikern bekanntlich Acidose zur Folge haben, ist die prophylaktische Insulinbehandlung indiziert. Gleichzeitig gibt man Kohlehydrate.

Auch bei den leichteren und mittelschweren Formen von Diabetes wird Insulin gebraucht. Bei diesen erreicht man bekanntlich in der Regel durch eine zeitweilig verminderte Kohlehydratzufuhr eine erhöhte Toleranz, d. h. die Funktion der Langerhansschen Inseln bessert sich, wenn sie geschont werden. Gibt man gleichzeitig Insulin, so werden die Inseln noch vollkommener entlastet. Natürlich bleibt die Forderung einer sachgemäßen Kost dabei bestehen. Man geht oft so vor, daß man den Patienten auf eine Diät einstellt, die eine Zuckerausscheidung von beispielsweise 20 oder 30 g in 24 Stunden mit sich bringt; diese Ausscheidung kompensiert man durch eine passende Insulinbehandlung, z. B. 2 Injektionen zu je 10 Einheiten täglich. Man kann damit lange die bekannten Beschwerden, die eine vollständig kohlehydratfreie Kost zur Folge hat, vermeiden und die Arbeitsfähigkeit aufrechterhalten. Bei renaler Glykosurie ist Insulin unwirksam und kontraindiziert. Unbeeinflußbare Fälle von Diabetes können vorkommen. Vermutlich sind dann noch andere endokrine Apparate an der Erkrankung beteiligt.

Die Anwendung geschieht subkutan, bei Koma auch intravenös. Die Gefahr der Behandlung liegt in der Überdosierung mit nachfolgender hypoglykämischer Reaktion, die 4 Stunden nach subkutaner und sehr rasch nach intravenöser Injektion beginnen kann. Die Anfangssymptome sind Angst und Tremor, oft auch starker Hunger und Mattigkeitsgefühl. Ist der Blutzucker bis auf 0,06 % gesunken, so gesellen sich dazu Blässe, profuser Schweiß, oft rascher Puls, Schwindel, Doppeltsehen; bei noch stärkerer Abnahme Erregung, Delirien, Aphasie, schließlich Bewußtlosigkeit und Kollaps. Das sichere Gegenmittel ist Traubenzucker, der in leichteren Fällen per os, in ernsteren subkutan (5proz. Lösung) oder intravenös (10proz. Lösung) gegeben wird. Als unterstützendes Mittel kann man subkutan $^1/_2$—1 mg Adrenalin injizieren, das bekanntlich Hyperglykämie bewirkt.

Dosierung. Da der wirksame Bestandteil unbekannt ist, wird das Insulin durch Bestimmung der Wirkung bei Kaninchen oder weißen Mäusen biologisch eingestellt. Daraus werden die „klinischen Einheiten" abgeleitet. Die Dosen schwanken je nach dem Ernst der Situation. Gewöhnlich wird angegeben, daß man bei Koma im Lauf von 24 Stunden einige hundert Einheiten auf mehrere Injektionen verteilt subkutan gibt; bei intravenöser Injektion 100 Einheiten oder mehr. Traubenzuckerlösung muß bereitstehen. Bei Acidose gibt man kleinere Dosen. Die Größe richtet sich nach der Wirkung, worüber Blutzucker oder Harnanalysen Bescheid geben. Für die Behandlung leichterer Fälle lassen sich schwer bestimmte Regeln aufstellen, da die Dosen von der Art des Falles abhängen. Staub geht davon aus,

daß eine Einheit Insulin 1,5—2 g Zucker entspricht, aber dies variiert stark und muß für jeden Fall bestimmt werden. Die erforderliche Menge wird am besten auf 2 Dosen vor den Hauptmahlzeiten verteilt. Es ist wichtig, daran zu erinnern, daß Patienten, die durch vorausgehende Hungerkuren in schlechter Verfassung sind und keine Glykogenreserve haben, mit kleinen Dosen beginnen müssen. In diesen Fällen hat man nämlich Hypoglykämie am meisten zu befürchten.

Eine neue Anwendung hat das Insulin zu Mastkuren bei mageren, schwächlichen Personen gefunden, und man hat nicht selten beobachtet, daß sich das Körpergewicht hob und der Allgemeinzustand besserte in Fällen, wo diätetische Vorschriften allein nicht zum Ziele führten. Man beginnt mit kleinen Dosen, z. B. zweimal 10 Einheiten täglich und steigt wenn nötig auf 50—100 Einheiten. Die Diät soll eiweißreich sein und zur Vermeidung hypoglykämischer Zustände mindestens 3 g Kohlehydrate pro Einheit Insulin enthalten. Der erste Erfolg ist stark erhöhter Appetit. Die Wirkung hält auch nach beendeter Kur noch an.

Synthalin.

Die experimentelle Vervollkommung der Diabetestherapie hat zur Zeit zwei Ziele. Erstens wäre es sehr wünschenswert, daß die synthetische Darstellung eines in gleicher Art wie das Insulin wirkenden Substanz an die Stelle der mühsamen und teuren Gewinnung aus der Bauchspeicheldrüse träte. Dann hätten sich die Bestrebungen darauf zu richten, nicht eine genaue Kopie des Pankreashormons zu schaffen, sondern Verbindungen herzustellen, die nicht von den Verdauungsfermenten angegriffen werden, die also innerlich genommen werden können und den Patienten von den unablässigen und deprimierenden Injektionen befreien.

Das von Frank, Nothmann und Wagner eingeführte „*Synthalin*" ist ein bedeutungsvoller Schritt in dieser Richtung. Der Ausgangspunkt ist die organische Base Guanidin. Es war bereits bekannt, daß diese Hypoglykämie hervorruft, aber sie ist dabei zu giftig und erzeugt tödlich verlaufende Krämpfe, gegen die das Gegengift des Insulins, Traubenzucker, nicht hilft. Nach einer sehr langen Reihe von Synthesen (mehrere hundert Präparate), die bezweckten vermittelst chemischer Umlagerungen die erregbarkeitssteigernde Wirkung zurückzudrängen, den Einfluß auf den Zucker aber beizubehalten, blieb man bei einem Dekaguanid stehen, dem man den Namen Synthalin gab. Diese Verbindung rief bei Tieren Hypoglykämie hervor, und wenn diese einen gewissen Grad erreicht hatte, die unvermeidlichen Krämpfe, die indessen der Zuckerbehandlung wichen.

Der praktisch wichtige Unterschied vom Insulin besteht erstens darin, daß das Synthalin per os ebenso wirksam ist, wie subkutan, und ferner daß die Wirkung langsamer eintritt, aber länger anhält. Die Blutzuckersenkung ist erst nach 24 Stunden voll entwickelt; gleichzeitig sinkt die Diurese und die Acidose verschwindet. Die langsam eintretende Wirkung macht das Synthalin unbrauchbar bei Koma. In leichten und minder schweren Fällen, wo man das Synthalin jetzt in großer Ausdehnung erprobt hat, entspricht schätzungsweise 1 mg Synthalin ungefähr 1 Einheit Insulin, also etwa $1^1/_2$—2 g Zucker. Als Behandlungsschema hat man vorgeschlagen, vermittelst einer Diät, die 1—$1^1/_2$ g Eiweiß pro Kilo Körpergewicht in 24 Stunden und ein passendes Quantum Kohlehydrate enthält, den Patienten auf eine Zuckerausscheidung von 30—40 g pro Tag einzustellen und dann 3 Tage lang zweimal 10 mg Synthalin zu geben; darauf 1 Tag Pause. Die Behandlung kann auch auf teilweisen Ersatz des Insulins gegründet werden.

Leider hat das Synthalin die Schattenseite, daß es oft so starke Verdauungsbeschwerden hervorruft, Appetitlosigkeit, Übelkeit, Erbrechen, daß man die Behandlung aufgeben muß. Zuweilen kann man Toleranz erreichen, indem man mit kleineren Dosen, z. B. 5 mg 2mal tägl., beginnt und die Gaben langsam steigert. Für Kinder scheint sich das Synthalin nicht zu eignen.

Diastase.

Bei Tieren wie Pflanzen kommen sehr verbreitet Fermente vor, die aus Stärke Zucker bilden und Diastasen genannt werden; bei Pflanzen treten sie besonders reich auf, wenn die Samen keimen und die als Stärke aufgespeicherte Reservenahrung in lösliche Kohlehydrate übergeführt werden soll. Eine große technische Bedeutung hat die sehr wirksame Diastase, die in der keimenden Gerste die Stärke in Dextrin und Maltose verwandelt und so aus Gerste Malz macht. Während des Malzbereitungsprozesses wird das Ferment in großem Überschuß gebildet. Extrahiert man Malz mit Wasser und dampft den Extrakt bei niedriger Temperatur ein (stärkere Erhitzung tötet das Ferment), so enthält das fertige Produkt, der Malzextrakt (s. Ernährungspräparate), nicht nur lösliche Nährstoffe, sondern zugleich etwas Diastase und wirkt verdauend auf Stärke.

Die Rolle, die die Gerstendiastase bei der Bereitung des europäischen Bieres spielt, wird bei andern gegorenen Getränken von andern Diastasen übernommen. In dem südamerikanischen Maisbier „Cikka" wird das menschliche Ptyalin verwendet, das man erhält, indem man den Mais von alten Frauen kauen läßt. Reis, woraus

in Japan Bier und Wein bereitet werden, liefert nur wenig Diastase; bei der Malzbereitung setzt man daher einen Schimmelpilz, Aspergillus Oryzae, zu, der bei seinem Wachstum eine sehr aktive Diastase produziert.

Hefefermente.

Bierhefe, Saccharomyces cerevisiae und andere Saccharomycesarten bringen mehrere Fermente hervor, z. B. *Zymase*, die aus Zucker Alkohol bildet. Hefe enthält ferner das antineuritische Vitamin (s. folgendes Kapitel). In Frankreich ist Hefe ein altes Volksmittel, das den Ruf hat, bei den verschiedenartigsten Krankheiten wirksam zu sein, z. B. bei Tuberkulose, Diabetes, Gastroenteritis, Hautkrankheiten. In neuerer Zeit angestellte systematische Versuche haben ergeben, daß einzelne hartnäckige Fälle von Akne und Furunkulose wirklich durch interne Hefebehandlung (Bierhefe oder Bäckerhefe) geheilt werden können. Man gibt dafür die Erklärung, daß die Krankheit in diesen Fällen durch eine Autointoxikation vom Darm her verursacht sei, die die Hefe heilt, indem sie die schädlichen Mikroorganismen ausrottet. Auch bei Fluor albus hat man sich der Hefe bedient (mit etwas Zucker in die Vagina eingeführt), um die lokale Bakterienflora auszurotten.

Präparate und Dosen.

Pepsinum, Pepsin, gelbliches oder fast weißes Pulver, das mit Wasser eine sauer reagierende, etwas trübe Flüssigkeit liefert. *Innerl.* 0,1—0,5 gleich nach dem Essen als Pulver oder in 0,2proz. Salzsäure gelöst.

Vinum Pepsini, Pepsinwein. Pepsin (2,4%) mit Wasser, Glyzerin, Salzsäure und Sherry, 1 Teelöffel bis Kinderlöffel nach den Mahlzeiten.

Pegninum, Labferment. Für Säuglinge: Zu 1 l gekochter Milch (40°) setzt man 9,0 Pegnin zu und schüttelt nach erfolgter Koagulation um; der Zweck des Umschüttelns ist, die Bildung von Klumpen zu verhindern.

Pancreatinum, *P. siccum*, eingedampfter Extrakt; weißes Pulver, *innerl.* 0,1—0,5 in Pillen, die mit Keratin überzogen werden. *P. fluidum*, Glyzerinextrakt, *innerl.* teelöffelweise. *Pankreon*, *innerl.* 0,3—0,5 dreimal tägl.

Insulinum, weißes, hygroskopisches, in Wasser leicht lösliches Pulver. Anwendung und Dosen sind oben erörtert.

Synthalinum, weiße, wasserlösliche Kristalle. Im Handel in Tabletten zu 10 und 20 mg. *Innerl.* beginnend mit 10 mg 2mal, bei guter Toleranz steigend bis 2mal 25 mg. Über Progression und Pausen siehe die dem Präparat beigegebene Gebrauchsanweisung.

Diastase, gelbliches, hygroskopisches Pulver; *innerl.* 0,1—0,3 nach dem Essen mit Natriumkarbonat als Schutz gegen die Salzsäure des Magens.

Faex, Saccharomyces, Bierhefe. Von der fabrikmäßig hergestellten lebenden Hefe, einer halbtrocknen, graugelben Masse, gibt man *innerl.* bei Furunkulose 5,0—10,0 pro die oder ein haselnußgroßes Stück dreimal täglich nach den Mahlzeiten. *Faex medicinalis sicca*, getrocknete Hefe, 1—3 Teelöffel tägl. *Furunkulin*

ist ein ähnliches Präparat. *Zymin* ist der Name eines mit Aceton bereiteten sterilen Präparates, dessen Hefezellen getötet sind; *innerl.* in Tabletten zu 1,0 tägl. 3 Tabl., *Cerolin,* aus Hefe gewonnene Fettsubstanz, ebenfalls bei Furunkulose und Akne empfohlen; *innerl.* in Pillen zu 0,1, tägl. 3—5 Pillen.

2. Nährstoffe.

Bei krankhaften Zuständen, wo die Tätigkeit der Verdauungsorgane herabgesetzt ist, bedient man sich jetzt oft der sogenannten Nährpräparate, fabrikmäßig hergestellter Substanzen, die für besonders leicht verdaulich und resorbierbar gelten, oder die die Nährstoffe in bereits verdautem Zustande enthalten. Mit Kritik gebraucht können solche Präparate in vielen Fällen Nutzen stiften, aber ihre Anwendung ist zurzeit auf eine schiefe Bahn gekommen. Die Ursache dafür ist die Überproduktion. Viele der allzu zahlreichen modernen Nährpräparate repräsentieren nur merkantile Unternehmungen, die nichts mit der Heilkunde zu tun haben, und um nicht in der Masse konkurrierender Mittel zu verschwinden, werden sie mit einer Reklame auf den Markt gebracht, die eine starke Überschätzung ihrer Bedeutung herbeigeführt hat. Es ist daher nützlich, sich vor Augen zu halten, daß die Ernährung des kranken Organismus ebenso wie die des gesunden vor allen Dingen auf den gewöhnlichen Nahrungsmitteln, Milch, Eiern, Brot, Fleisch usw., die die Nährstoffe in einer Form enthalten, an die der Darm gewöhnt ist, basieren muß. Die Ernährung von der verminderten Funktionstüchtigkeit des Darmkanales mit Hilfe von Nährstoffen, die bereits verdaut sind, unabhängig zu machen, ist ein hübsches Gedankenexperiment, aber die Ausführung stößt auf das Hindernis, daß solche Präparate, wenn sie in größeren Mengen angewandt werden, sehr häufig Verdauungsstörungen hervorrufen. Man kann sie daher in der Regel nur in so kleinen Dosen geben, daß die Rolle, die sie für die Ernährung spielen, recht bescheiden wird. Gegenüber den Anpreisungen, die namentlich verschiedenen Eiweißpräparaten ans Wunderbare grenzende Wirkungen beilegen, ist daran zu erinnern, daß solche Präparate nicht mehr zur Erhaltung des Körpers beitragen können als das gleiche Gewicht gewöhnlichen Eiweißes; 10 g von diesem oder jenem Eiweißpräparat können nie mehr als 10 g von dem Eiweißbedarf des Körpers decken und können — in Wärme umgesetzt — nicht mehr als 40 Kalorien hervorbringen, d. h. ungefähr soviel wie ein halbes Hühnerei oder 4 Eßlöffel Milch.

Es ist ferner zu beachten, daß Nährpräparate, bei deren Herstellung hohe Temperatur oder stark wirkende Chemikalien zur An-

wendung kommen, Gefahr laufen, wichtige Eigenschaften einzubüßen, die den entsprechenden Rohstoffen anhaften. Neuere Forschungen zeigen nämlich, daß unsere scheinbar so wohlfundierte Ernährungslehre in gewissen Richtungen doch unvollständig gewesen ist. Bis vor kurzem ging man von der Ansicht aus, daß die organischen Nährstoffe, Eiweiß, Kohlehydrate und Fett, im Verein mit Salzen und Wasser für normales Wachstum und normale Entwicklung von Tieren und Menschen ausreichten. Es hat sich in den letzten Jahren gezeigt, daß das nicht richtig war. Füttert man junge Tiere mit diesen Stoffen in vollkommen reinem Zustand, so treten verschiedene krankhafte Zustände auf, die nach kürzerer oder längerer Zeit zum Tode führen. Die obenerwähnten aus dem Pflanzen- oder Tierreich stammenden Nahrungsmittel enthalten nämlich außer Eiweiß, Kohlehydraten und Fett eine Reihe früher unbekannter Körper, die man *akzessorische Nährstoffe* (Hopkins) oder **Vitamine** (Funk) genannt hat, und die für Wachstum und Erhaltung des Körpers notwendig sind. Ihre chemische Natur ist noch nicht klargestellt, und man kann sie vorläufig nur an den Entwicklungsstörungen oder Krankheiten erkennen, die eintreten, wenn sie in der Nahrung fehlen.

Durch Tierversuche und Erfahrungen am Menschen hat man jetzt folgende drei Vitamine (oder Gruppen von Vitaminen) kennen gelernt:

1. Die fettlöslichen Vitamine,
2. das wasserlösliche oder Vitamin B,
3. das antiskorbutische Vitamin oder Vitamin C.

Von diesen ist das wasserlösliche Vitamin B, auch antineuritisches Vitamin genannt, in der Natur am weitesten verbreitet. Es kommt in großer Menge in den Schalen und Keimen der Getreidearten vor, aber nicht in dem stärkehaltigen Parenchym, in vielen Samen und Früchten (z. B. in Erbsen, Linsen, Bohnen, Pflaumen, Nüssen, Bananen), in grünen Blättern, in Hefe, in Eiern und Milch sowie in verschiedenen Organen, Leber, Niere, Hirn, Thymus, in geringer Menge in Fleisch. Wenn es in der Kost fehlt, hört bei Ratten das Wachstum auf, und sie sterben unter Lähmungserscheinungen, bei Vögeln tritt Polyneuritis auf und beim Menschen die verwandte Krankheit Beri-Beri, die namentlich bekannt wurde, als die Japaner von den primitiveren Quetschmethoden dazu übergingen, ihr Hauptnahrungsmittel, den Reis, mit den von Westen eingeführten Maschinen zu mahlen, die Schale und Keime entfernten („polierter Reis").

Das antiskorbutische Vitamin (oder Vitamine) findet sich im Apfelsinen- und Zitronensaft, dessen Wirksamkeit gegen Skorbut lange bekannt gewesen ist, sowie in frischen Gemüsen, besonders aus

der Familie der Kreuzblütler, wie Kohl und verschiedene Rübenarten, ferner in Pflaumen, Spinat und Tomaten, in Fleisch und in Leber. Dieses Vitamin ist sehr empfindlich; es wird durch Kochen zerstört und leidet bereits stark beim Trocknen bei gewöhnlicher Temperatur.

Die fettlöslichen Vitamine sollen in dem Kapitel über Tran besprochen werden.

Eiweißpräparate.

Auf drei Arten hat man versucht, die Eiweißernährung zu erleichtern, nämlich durch *Pulverisieren* von Eiweiß, durch Herstellung *löslicher Präparate* und endlich durch Verabreichung des Eiweißes in mehr oder minder *verdautem* Zustand. Für jede dieser Methoden gibt es verschiedene Präparate.

Pulverisiertes Eiweiß. Das erste Präparate dieser Art war *Fleischpulver*, d. h. getrocknetes, von Fett befreites, pulverisiertes Ochsenfleisch; man setzte voraus, daß das Eiweiß in dieser Form der Einwirkung des Magensaftes leichter zugänglich sein würde als in der Form des gewöhnlichen Fleisches. Es hat sich jedoch nicht als zweckmäßig erwiesen und ist jetzt fast ganz außer Gebrauch gekommen, weil den meisten Präparaten ein eigentümlicher Geruch nach gebratenem Fleisch anhaftet, der bei den Patienten, deren Appetit auf Fleisch ohnedies meist gering ist, Widerwillen erregt.

In den Kornarten ist das ganze innere Parenchym stärkehaltig, während die äußeren Zellschichten die eiweißreichen Aleuronkörner enthalten. Daraus enthält man als Nebenprodukt bei der Stärkefabrikation das „Aleuronatmehl", das neben 81—86 % Eiweiß nur 6—7 % Stärke enthält und als Nahrungsmittel für Diabetiker empfohlen wird; ein wohlschmeckendes und poröses Brot läßt sich indessen erst herstellen, wenn es mit gleichen Teilen Weizenmehl gemischt wird. Nach diesem Verhältnis bereitetes Aleuronatbrot enthält ungefähr halb so viel Kohlehydrate wie gewöhnliches Brot und kann Diabetikern in entsprechend größerer Menge erlaubt werden. Enthält es, wie es vorkommt, nur eine geringe Menge Aleuronatmehl, so ist es ungefähr ebenso schädlich wie gewöhnliches Brot; man hat sich daher bei der Verordnung von Aleuronatbrot davon zu überzeugen, daß die Zusammensetzung richtig ist.

Lösliche Eiweißpulver verdienen deshalb Beachtung, weil es leichter ist, Kranken flüssige Nahrung beizubringen als feste. Lösliche Verbindungen von unverändertem Eiweiß sind erst in neuerer Zeit in Gestalt verschiedener Alkaliverbindungen des Caseïns gefunden worden, z. B. des Caseïn-Natriums (*Nutrose*) und des Caseïn-

Ammoniums (*Eukasin*). Diese Verbindungen, die wie das Caseïn der Milch im Magen als feine Flocken gefällt werden, werden den vorgenommenen Untersuchungen zufolge vollständig im Darm ausgenutzt, sind ohne Geruch und Geschmack, werden gut vertragen und können daher in ziemlich großen Dosen gegeben werden.

Verdautes Eiweiß. Die *Peptone* wurden in die Ernährungstherapie eingeführt auf Grund der scheinbar rationellen Betrachtung, daß man da, wo die Magenverdauung herabgesetzt ist, sich von Pepsin und Salzsäure emanzipieren und das Eiweiß in schon verdautem Zustande geben sollte. Es zeigte sich jedoch bald, daß Peptone nur in kleinen Dosen vertragen werden. In größeren Mengen eingeführt, wirken sie direkt schädlich, reizen die Magenschleimhaut, verzögern die Resorption und rufen oft Diarrhöe hervor. Die reinen Peptone haben ferner einen bitteren, an Galle erinnernden Geschmack; sie werden jetzt hauptsächlich als Bestandteile von Nährklystieren benutzt, aber auch in dieser Form nur in beschränkter Menge und kurze Zeit von der Schleimhaut vertragen.

Um die Schattenseiten der Peptone zu vermeiden, ging man dazu über, durch eine vorsichtig geleitete künstliche Halbverdauung Präparate herzustellen, die Zwischenprodukte in der Eiweißverdauung darstellen, nämlich die sogenannten *Albumosen*. Diese haben den Vorzug, weder Geschmack noch Geruch zu besitzen und sind leicht löslich. Auch die Albumosen sind indessen nur imstande, einen sehr kleinen Teil des Eiweißbedarfes zu decken, da sie in großen Dosen Diarrhöe hervorrufen. Die Möglichkeit, das Eiweiß durch synthetisch dargestellte stickstoffhaltige Substanzen zu ersetzen, ist oft als ein Zukunftsproblem erörtert worden. Prinzipiell ist die Aufgabe jetzt gelöst durch den von Abderhalden und seinen Schülern gelieferten Nachweis, daß der tierische Organismus seinen Eiweißbedarf vollständig decken kann, wenn man ihm ein Gemisch der aus Eiweiß gewinnbaren Aminosäuren, die also die biologisch wichtigen Bausteine des Moleküles repräsentieren, darbietet. Ein solches Gemisch ist *Erepton*, dargestellt aus Rindfleisch, das durch kombinierte Einwirkung von Pepsinsalzsäure, Trypsin und Erepsin zu Aminosäuren abgebaut ist. Die Darreichung per os stößt auf dieselben Schwierigkeiten, wie sie oben genannt sind (Erbrechen, Diarrhöe), aber es wird vom Rektum aus resorbiert und vermag als Klysma, appliziert in Fällen, wo die Ernährung auf normalem Wege unmöglich ist (impermeable Ösophagusstriktur), eine Zeitlang den Körper im Stickstoffgleichgewicht zu erhalten.

Fleischsaft und Fleischextrakt gehören mehr unter die Genußmittel als unter die Nährpräparate. Der aus frischem Rindfleisch

ausgepreßte Saft enthält 92—93 % Wasser, 3—4 % Extraktivstoffe (Kreatin usw.) und nur 2—3,5 % Eiweiß. Sein Nährwert ist also im Gegensatz zu der landläufigen Anschauung sehr gering. Da der frische Fleischsaft wenig haltbar ist und schon nach einigen Stunden einen unangenehmen Geschmack annimmt, ersetzt man ihn durch eingedampfte Extrakte, die sogenannten *Fleischextrakte*, die hergestellt werden, indem man gehacktes Rindfleisch mit warmem Wasser auszieht, die Flüssigkeit eindampft und das ausgeschiedene Eiweiß und Fett entfernt. Der fertige Extrakt enthält etwa 20 % lösliche Eiweißstoffe und 38 % „Fleischbasen“ (Kreatin, Kreatinin, Hypoxanthin usw.). Fleischextrakt wird nur in kleinen Dosen angewandt und hat, wie schon Liebig hervorgehoben hat, keine Bedeutung als Nahrungsmittel, wirkt aber durch die mit dem Coffeïn verwandten Fleischbasen exzitierend, durch den pikanten Geschmack und Geruch appetitanregend und kann daher in der Krankenernährung mit Vorteil als Zusatz zu Bouillon, als Geschmackskorrigens für fade schmeckende Mehlsuppen u. dgl. verwendet werden. Eine Menge stark angepriesener Präparate nehmen eine Zwischenstellung zwischen dem Fleischsaft und Fleischextrakt ein; sie sind ganz überflüssig und unverhältnismäßig teuer.

Präparate und Dosen.

Aleuronatmehl, graugelbes Mehl, das bis 86% Eiweiß und 6—7% Kohlehydrate enthält; für Diabetiker in Brot (s. oben).

Laktagol, feines, gelbes, in Wasser lösliches Pulver, aus Baumwollsamenmehl hergestellt; enthält den Eiweißstoff Edestin und soll angeblich bei stillenden Frauen die Milchabsonderung vermehren. Dosis: 3—4 gehäufte Teelöffel oder 10—12 g tägl.

Nutrose, Kaseinnatrium, weißes, in warmem Wasser lösliches Pulver, fast ohne Geschmack. Enthält 85—90% Eiweiß. Teelöffel- bis eßlöffelweise mehrmals tägl. in Milch, Kakao, Kaffee, Tee oder Suppen.

Eukasin, Kaseinammoniak. Weißes, geruch- und geschmackloses Pulver, das sich in Wasser zu einer milchartigen Flüssigkeit löst. Wird wie das vorhergehende gegeben.

Plasmon, weißes, in Wasser lösliches Pulver, dessen Geschmack schwach an Milch erinnert. Enthält 74—75% Kasein, sowie geringe Mengen Fett und Milchzucker; billiges Präparat. Teelöffel- bis eßlöffelweise.

Somatose, gelbes, geschmack- und geruchloses Pulver, leicht in Wasser löslich. Enthält etwa 78% Albumose und 3% Pepton. 1 Teelöffel 3—4mal tägl.

Erepton, braunes, nach Fleischextrakt riechendes Pulver, in Wasser leicht löslich. Als Klysma 300 ccm einer 5proz. Lösung 2—3mal tägl.

Fleischextrakt, Extractum carnis, braune, feste oder dickflüssige Extrakte von angenehmem Geruch und erfrischendem Geschmack.

Verschiedene teilweise stark angepriesene, aus Mischungen z. B. von Kasein und glyzerinphosphorsauren Salzen (über die Glyzerinphosphorsäure s. S. 455) bestehende Präparate werden als überflüssig hier übergangen.

Kohlehydrate.

Oben ist erörtert worden, wie man bei Krankheiten versucht hat, einen Teil des gewöhnlichen Eiweißes, das eine bedeutende Bearbeitung erfordert, durch schon verdautes Eiweiß zu ersetzen. Lange bevor man Versuche in dieser Hinsicht mit dem Eiweiß gemacht hat, hat man schon als Unterstützungsmittel in der Krankenernährung **verdaute Stärke** in der Form von **Malzextrakt** verwendet. Malzextrakt ist der wässerige Extrakt von gekeimter Gerste, deren Stärke durch Fermente in das leicht lösliche Dextrin und in Maltose verwandelt ist. Außer diesen Kohlehydraten enthält der Extrakt einige Prozent Eiweiß, etwas Fett und anorganische Salze, und wenn die Eindampfung bei niedriger Temperatur erfolgt ist, noch aktive Diastase; dadurch kann er also zur Stärkeverdauung beitragen. Malzextrakt hat einen eigentümlich faden, süßen Geschmack, den namentlich Kinder gern haben. Er wird hauptsächlich bei Kindern als Zusatz zu der übrigen Nahrung während der *Rekonvaleszenz*, bei *Anämie*, *Skrofulose* und *chronischer Bronchitis* gebraucht. Es ist ein zweckmäßiges Mittel, vermag aber dem Körper keine bedeutenderen Nährwerte zuzuführen, da die größten anwendbaren Dosen (3—4 Eßlöffel täglich) nur etwa 30—40 g Kohlenhydrate = 120—160 Kalorien enthalten. Eine Ernährung mit Zuckerarten im größeren Maßstabe stößt auf das Hindernis, daß sie leicht Verdauungsstörungen (Gärung) hervorrufen; während der normalen Stärkeverdauung treten diese nicht ein, da der Zucker durch Resorption, ebenso rasch wie er gebildet, aus dem Darm entfernt wird.

Bei Kindern in den ersten Monaten, wo bekanntlich noch keine stärkeverdauenden Fermente abgesondert werden, verwendet man als Ersatz für Milch oder als Zukost bisweilen Präparate, deren Stärke auf verschiedene Weise in Dextrin und Zucker verwandelt ist. Diese Präparate, die sogenannten Kindermehle, sollen hier nicht näher besprochen werden, da sie für die regelmäßige Ernährung bestimmt sind, und also nicht zu den Arzneimitteln gehören.

Präparate.

Extractum Malti, Malzextrakt, dickflüssiger, brauner Extrakt. Die gewöhnlichen Präparate des Handels enthalten durchschnittlich 25—30% Wasser, 10—12% Dextrin, 50—60% Maltose, 4—5% Eiweiß und etwa 1,25% Salze, hauptsächlich Phosphate. *Innerl.* 1 Teelöffel bis 1 Eßlöffel 3—4mal tägl. nach den Mahlzeiten.

Amylum Arrow, Amylum Marantae, Arrowmehl, westindischer Arrowroot. Stärke, die hauptsächlich aus dem Wurzelstock von Maranta arundinacea (Marantaceae), einer im tropischen Amerika heimischen, jetzt in vielen warmen Ländern kultivierten Pflanze, hergestellt wird. Sehr feines, weißes Pulver ohne

Geruch und Geschmack. Wird bisweilen mit dem irreführenden Namen „westindischer Salep“ bezeichnet. *Innerl.* wie anderes Mehl in Suppen, Brei usw.; gilt als besonders geeignet für Kinder.

Kindermehle werden aus Trockenmilch und Mehl, dessen Stärke mehr oder minder vollständig in lösliche Kohlehydrate (Dextrine) übergeführt ist, hergestellt. Oft enthalten sie außerdem noch Maltose und „Nährsalze“ (Kalk, Phosphate). Zubereitung als Brei oder Suppe. *Nestlés Kindermehl* enthält auch die wichtigen Tranvitamine A und D, s. nächstes Kapitel.

Fettarten (Tran, fettlösliche Vitamine).

Der in der Medizin verwendete Tran ist das flüssige Leberfett des großen Hochseedorsches (Kabeljau), Gadus Callarias, und anderer Dorscharten, die zu bestimmten Jahreszeiten in ungeheuren Mengen die norwegische Westküste und die Küste von New-Foundland aufsuchen, um auf den der Küste vorgelagerten Bänken zu laichen.

Bei der norwegischen Fischerbevölkerung war Tran als Heilmittel in Gebrauch, lange ehe er in den ersten Jahrzehnten des vorigen Jahrhunderts in andern Ländern Eingang fand. Die Gewinnung geschah auf primitive Weise. Man legte die herausgeschnittenen Lebern, ohne sie sorgfältig zu reinigen, in Tonnen und überließ sie sich selbst; wenn die Leberzellen dann durch den Druck barsten oder durch Fäulnis eröffnet wurden, floß der Tran spontan aus oder wurde bei Gelegenheit abgezapft. Dieser „Bauerntran“ war gelb oder braun, hatte einen ranzigen, etwas bitteren Geschmack, einen intensiven Fischgeruch und enthielt zahlreiche Zersetzungsprodukte von Eiweiß nnd Fett.

Nachdem der Tran sich auch in den Händen der Ärzte als ein wertvolles Mittel erwiesen hatte, wurde die Frage, welchen Ursachen er seine Wirkung verdankte, oft erörtert und verschieden beantwortet. Anfänglich fand man die Erklärung dafür in dem geringen Jod- oder Phosphorgehalt; auch den Gallenstoffen maß man Bedeutung bei, und als französische Forscher alkaloidähnliche Körper fanden (entstanden durch die Autolyse oder Fäulnis der Leber) richtete sich die Aufmerksamkeit eine Zeitlang auf diese. Alle diese Hypothesen hat man jedoch aufgeben müssen, als man dazu überging, die neueren Transorten, die durch Erhitzung der frischen, sorgfältig gereinigten Lebern mit Wasserdampf hergestellt werden und frei von den erwähnten Verunreinigungen sind, — mit dem gleichen therapeutischen Resultat — zu verwenden.

Der unangenehme Geschmack, den auch der auf die genannte Weise gewonnene „Dampfmedizintran“ noch hat, hat zu zahlreichen Versuchen geführt, ihn durch verschiedene Pflanzenöle, Olivenöl, Mandelöl usw. zu ersetzen, jedoch immer mit dem Erfolg, daß die

Surrogate die charakteristischen Wirkungen, u. a. bei Rachitis, vermissen ließen. Durch Untersuchungen einer Anzahl englischer und amerikanischer Forscher wurde vor einigen Jahren endgültig festgestellt, daß die lange gesuchten wirksamen Bestandteile die sogenannten **fettlöslichen Vitamine** sind. Diese finden sich in grünen Blättern und in Wurzeln, bei den Getreidearten in Keim und Schale, in Eiern, im Milchfett und infolgedessen in bedeutender Menge in Butter, spärlich in Rindfleisch und in gewöhnlichem Fett, fast nicht in Speck. Sie fehlen praktisch gesprochen auch in vegetabilischen Ölen, sind aber in Fischölen vorhanden, deren Vitamingehalt alles, was man in andern bisher untersuchten Produkten aus dem Pflanzen- und Tierreich gefunden hat, weit übertrifft.

Fig. 38. ——— Wachstum bei normaler Kost. - - - - - Wachstum bei derselben Kost ohne fettlösliche Vitamine. Drei Ratten (Kontrolltiere) erhielten eine Kost, bestehend aus Caseïn, Stärke, den notwendigen Salzen, Butterfett (fettlösliche Vitamine), Hefeextrakt (Vitamin B) und Apfelsinensaft (antiskorbutisches Vitamin); sie nahmen regelmäßig an Gewicht zu: Normalkurve der Figur. 11 Ratten von gleichem Durchschnittsgewicht erhielten dieselbe Kost mit dem Unterschied, daß das Butterfett durch vitaminfreies Pflanzenfett ersetzt war. Als das Körpergewicht nach 4 Wochen im Sinken war, erhielten sie täglich einige Milligramm Tran, und schon nach ein paar Tagen verläuft ihre Kurve parallel mit der der Kontrolltiere. Vor dem Versuch hatten alle Tiere auf Normalkost gestanden und waren gleichmäßig gewachsen.

Man unterscheidet jetzt zwischen zwei im Tran vorhandenen Vitaminen, die beide in der ersten Lebensperiode unentbehrlich zu sein scheinen, nämlich dem antixerophthalmischen oder wachstumsfördernden, **Vitamin A** genannt, und dem antirachitischen, den Phosphorspiegel des Blutes und die Kalkablagerung in wachsenden Knochen regulierenden **Vitamin D.** Setzt man junge Ratten auf eine Kost, die sonst vollständig ist, aber Vitamin A nicht enthält, so hört zunächst das bei diesen Tieren unter normalen Verhältnissen sehr rasche Wachstum auf, und die Kurve verläuft eine kurze Zeit horizontal, dann beginnt das Körpergewicht zu sinken, und es tritt eine Augenerkrankung (Xerophthalmie, Keratomalacie), ganz ähnlich der Xerosis cornea beim Menschen auf, die Tiere bekommen ein atrophisches Aussehen, zeigen eine erhöhte Empfänglichkeit für Infek-

tionskrankheiten, besonders Bronchitis und Pneumonie, und gehen nach einiger Zeit zugrunde. Führt man beizeiten eine genügende Menge Vitamin zu, so bessert sich der Zustand rasch, das Wachstum setzt sogleich wieder ein und schreitet in normaler Weise fort (s. Fig. 38). Durch passend gewählte Kost (außer geringer Zufuhr von Vitamin D auch unzweckmäßige Zusammensetzung der anorganischen Bestandteile der Nahrung) konnten Mc. Collum und seine Mitarbeiter bei Ratten auch Rachitis hervorrufen mit allen typischen Zeichen, Rosenkranz, weiche Epiphysen usw. Bei Zufügung von Tran zu der insuffizienten Kost konnte schon nach einigen Tagen die beginnende Ablagerung von Kalk in der Wachstumszone der Knochen mikroskopisch und im Röntgenbild festgestellt werden. Auch für das Wachstum ist das Vitamin D von Bedeutung.

Therapeutische Anwendung. Tran ist das Hauptmittel gegen *Rachitis*. Er heilt nicht nur die Knochenerkrankung, sondern beseitigt auch die übrigen Symptome, Spasmophilie usw.

Aus der Natur der Wirkung ist leicht erklärlich, daß sie auch prophylaktisch ist. Systematische Versuche wurden von Heß und Unger in New York ausgeführt, wo 90% der Negerkinder Rachitis haben. Von 32 Kindern, die vom 4. Monat an 6 Monate lang täglich 8—9 g Tran erhielten, blieben 93% gesund, bei fallenden Dosen und abgekürzter Behandlung wurden die Resultate immer weniger gut und von 16 Kindern, die keinen Tran erhielten, blieb nur eins (6%) von der Krankheit verschont.

Die bei Ratten bei Vitaminmangel auftretende Augenerkrankung, Xerophthalmie, ist wie gesagt auch beim Menschen bekannt. Sie ist häufig in Indien in Distrikten, wo die Bevölkerung hauptsächlich von poliertem Reis und vegetabilischen Ölen lebt, zeigte sich während der Fettnot der Kriegsjahre an vielen Orten Europas und ist aus Kinderhospitälern, wo zentrifugierte, fast fettfreie Milch verwendet wurde, beschrieben worden. Überall hat sich Tran als ein spezifisches Mittel erwiesen.

Tran wird ferner oft mit ausgezeichnetem Erfolg bei den namentlich in Großstädten zahlreichen Kindern angewandt, die, ohne an einer bestimmt definierbaren Krankheit zu leiden, ein atrophisches Aussehen haben, langsam wachsen, ständig an Katarrhen leiden und leicht an Infektionskrankheiten erkranken. Wie man sieht, erinnert dieser Zustand stark an die Atrophie der Ratten bei Vitaminmangel.

Wahrscheinlich wird es sich in vielen Fällen lohnen, noch weiter zurückzugehen als bis zu dem kranken Kind. Der Gehalt der Muttermilch an Vitaminen hängt von der Nahrung ab. Der Mensch kann

sie selber nicht produzieren, das Weib ist nur der Übermittler und muß während der Säugeperiode eine reichliche Vitaminzufuhr erhalten. Dies wird durch folgende Beobachtung illustriert: eine 39jährige Hausfrau einer Familie, in welcher aus ökonomischen Gründen Vollmilch und Butter nur selten waren, hatte 9 Kinder, von denen die meisten deutliche Zeichen überstandener Rachitis aufwiesen. Das zehnte Kind wog bei der Geburt 3500 g. Mit 18 Tagen hatte es nur 50 g zugenommen, stand die folgenden 15 Tage still, bekam ein atrophisches Aussehen und hatte leichte Diarrhöe. Die

Fig. 39. Ein 5 Wochen altes Kind hat aufgehört zu wachsen. Das Wachstum setzt wieder ein, sobald die Mutter Tran erhält (Übergang der Vitamine in die Milch).

Milch der Mutter hatte normalen Fettgehalt. Sie erhielt nun bei unveränderter Kost 3mal täglich 1 Eßlöffel Tran, und sofort fing das Kind an zu wachsen (Fig. 39). 15 Tage später erhielt sie auch Butter und frischgemolkene Milch ad libitum, aber dies führte keine weitere Veränderung herbei; das was fehlte, war bereits im Tran zugeführt.

Auch bei chronischen „zehrenden" Krankheiten in einem späteren Alter, z. B. bei chronischen Bronchitiden, Tuberkulose und Skrofulose ist Tran oft sehr nützlich. Sein Wert liegt bei solchen Zuständen außer im Vitamingehalt auch darin, daß er in kleinem Volum dem Körper viel Verbrennungsmaterial zuführt, da er als leicht verdauliche Fettart eine große Wärmemenge liefert und außerdem wasserfrei

ist, während die meisten andern Nahrungsmittel 60—70% Wasser enthalten. Ein Eßlöffel Tran liefert ungefähr 130 Kalorien, 3 Eßlöffel täglich also beinahe 400 Kalorien, ein sehr bedeutender Teil des täglichen Bedarfes. Die alten Transorten rufen oft Übelkeit und schlecht schmeckendes Aufstoßen hervor; die neueren werden gewöhnlich ohne größere Schwierigkeiten genommen und meist gut vertragen, wenn man die Vorsicht befolgt, mit kleinen Dosen zu beginnen und sie langsam zu steigern. Wie alle Fettarten wird Tran in der kalten Jahreszeit besser als im Sommer vertragen. Wenn möglich soll er zwischen den Mahlzeiten gegeben werden; die übliche Art, ihn nach den Mahlzeiten zu verordnen, ist unzweckmäßig, weil das flüssige Fett leicht die Nahrung umhüllen und ihre Verdauung erschweren kann. Wo man auf unüberwindlichen Widerwillen stößt, kann man Inunktionen mit Tran versuchen, da er verhältnismäßig leicht durch die Haut resorbiert wird.

Bestrahlte Präparate.

Im Jahre 1919 fand Huldschinsky, daß Bestrahlung mit ultraviolettem Licht eine besonders wirksame Behandlung bei Rachitis war. Vor einigen Jahren entdeckte man, daß inaktive Pflanzenöle bei einer solchen Bestrahlung antirachitische Eigenschaften bekamen, und von Windaus ist kürzlich nachgewiesen worden, daß die Substanz, die aktiviert wird, das Ergosterin ist, ein cholesterinähnlicher Körper, der das Cholesterin in vielen Pflanzen und verschiedenen tierischen Organen, z. B. der Haut, begleitet. Setzt man das Ergosterin (jetzt auch Provitamin D genannt) kurze Zeit den Strahlen der Quecksilberquarzlampe aus, so erleidet es eine chemische Veränderung von unbekannter Natur und wird außerordentlich stark antirachitisch. Diese Resultate sind von großem Interesse; sie spiegeln nämlich im Reagenzglas wider, was in der Natur in großem Maßstab vor sich geht, und zeigen, daß Tran- und Lichtbehandlung im Grunde dieselbe Therapie, nur unter verschiedenen Formen, sind. Bei der Lichtbehandlung entsteht das Vitamin in der Haut des Patienten. Das Vitamin D des Trans entsteht, wie man annimmt, in den niederen Pflanzen des Meeres, dem vegetabilischen Plankton, das jeden Frühling und Sommer das Wasser erfüllt, von der Sonne aktiviert wird und dann Krustaceen und andern Tieren zur Nahrung dient, von denen die Fische leben. Auf diese Weise landet das Vitamin schließlich in der Leber des Dorsches.

Ein wesentlicher Unterschied zwischen Tran und den bestrahlten Präparaten besteht darin, daß das ultraviolette Licht nur Vitamin D hervorbringt, nicht auch das wichtige Vitamin A.

Präparate.

Oleum jecoris aselli, Dorschlebertran. Hellgelbes oder fast farbloses Öl von einem schwachen, den meisten widerwärtigen Geruch und Geschmack. *Innerl.* für Kinder 1—3 Teelöffel tägl., für Erwachsene 1 Kinderlöffel bis 1 Eßlöffel 3—4mal tägl. zwischen den Mahlzeiten. Der unangenehme Nachgeschmack wird durch Zusatz von einigen Tropfen Pfefferminzöl bekämpft, oder man läßt den Patienten hinterher Brot kauen oder gibt den Tran schwach erwärmt, wodurch er dünnflüssiger wird und leichter heruntergleitet.

Emulsio jecoris aselli, gelblichweiße Emulsion von 50% Tran mit schleimigen Substanzen, Zucker und aromatischen Zusätzen; wird von manchen besser als reiner Tran genommen.

Vigantolum, bestrahltes Ergosterin. Handelsformen: Vigantolöl, 1proz. Lösung in Olivenöl, *innerl.* 5—10 Tropfen tägl. Pastillen zu 2 mg, 2—3 Stück tägl. Dragées zu 4 mg, 1—2 Stück tägl.

VI. Antitoxine und Bakterienprodukte.

1. Allgemeine Bemerkungen.

Im folgenden Abschnitt kommen öfters die Bezeichnungen *antitoxisches* und *baktericides Serum* und *passive* und *aktive Immunität* vor. Zur Erklärung dieser Ausdrücke mögen folgende Bemerkungen dienen.

Die pathogenen Mikroorganismen bilden im Körper schädliche Substanzen, die *Toxine* genannt werden und sich in verschiedener Hinsicht von andern Giften unterscheiden. Ihre merkwürdigste Eigenschaft ist die, daß sie selber die Bildung von Gegengiften oder *Antitoxinen* hervorrufen, *welche die Toxine unschädlich machen, indem sie mit ihnen ungiftige Verbindungen eingehen,* in ähnlicher Weise wie eine Säure eine Base neutralisiert. Wie die Antitoxinbildung erfolgt, ist unbekannt. Ehrlichs bekannte „Seitenkettentheorie“ geht davon aus, daß die Toxine im Körper an bestimmte giftempfängliche Zellen gebunden werden; der Teil oder die Substanz des Protoplasmas, die von dem Gift mit Beschlag belegt wird (die Seitenkette), soll durch eine starke Reaktion von seiten des Organismus in reichlicherer Menge, als sie vorher vorhanden war, reproduziert werden, in das Blut übergehen und imstande sein, neue Toxinmengen zu binden. Die Antitoxinbildung soll also einem Prozeß, der weit übers Ziel hinausschießt, vergleichbar sein. Wird die Krankheit überstanden, so ist nicht nur das ganze von den Bakterien entwickelte Gift unschädlich gemacht, sondern das Blutserum des geheilten Tieres oder Menschen enthält einen Überschuß von unbenutztem Antitoxin, und dieses **antitoxische Serum** vermag nun, wenn es einem andern Individuum injiziert wird, eine entsprechende Menge Toxin zu binden. Die Reaktion zwischen Toxin und Antitoxin verläuft wie andere chemische Reaktionen nach bestimmten Mengenverhältnissen. Ist 1 ccm Serum imstande, ein bestimmtes Quantum Toxin unschädlich zu machen, so vermögen 10 ccm Serum die 10fache Giftmenge zu binden.

Die Verbindung Toxin-Antitoxin wird sowohl außerhalb wie innerhalb des Organismus gebildet. Mischt man im Reagenzglas entsprechende Mengen von Gift und Gegengift, so verbinden sie sich mit-

einander, und die Mischung kann einem Tier injiziert werden, ohne Krankheit hervorzurufen. Dasselbe ist der Fall, wenn beide getrennt injiziert werden, vorausgesetzt, daß die Injektionen gleichzeitig erfolgen, oder daß das Antitoxin dem Tier zuerst einverleibt wird. Kommt das Toxin zuerst, so wird es bald an die giftempfänglichen Zellen gebunden; wenn dies geschehen ist, ist die berechnete Antitoxindosis nicht mehr genügend, sondern um das Toxin loszureißen ist ein großer Überschuß von Gegengift erforderlich. Ist längere Zeit vergangen, so ist die Verbindung zwischen Zellsubstanz und Toxin definitiv fest geworden, und die Antitoxinbehandlung ist fruchtlos. Daraus geht die für die Praxis sehr wichtige Regel hervor, die Serumbehandlung so rasch wie möglich einzuleiten.

Die antitoxischen Sera, deren typische Repräsentanten das Diphtherie- und das Tetanusserum sind, erzeugen nur **Giftimmunität**, d. h. sie binden nur die betreffenden Gifte, sind aber ohne Wirkung auf die lebenden Bakterien (Diphtheriebazillen können in Diphtherieserum wachsen). Außer der Antitoxinbildung können Bakterien auch die Bildung von Stoffen hervorrufen, die für die Bakterien selber giftig sind, sie töten oder auflösen, ohne die Toxine dabei zu beeinflussen. Blutserum, das solche Stoffe enthält, heißt **baktericides Serum** und die Immunität, die es erzeugt, wird als **Bakterienimmunität** bezeichnet; es ist selbstverständlich durchaus möglich, daß ein Serum gleichzeitig antitoxische und antibakterielle Schutzstoffe enthält.

Man unterscheidet auch zwischen **aktiver** und **passiver Immunität.** Die erstere wird erworben dadurch, daß man dem Organismus Bakterien oder Bakterienprodukte beibringt, die eine Reaktion hervorrufen, welche unter Fieber und andern krankhaften Symptomen zur Bildung von Schutzstoffen führt. Die passive Immunisierung dagegen besteht darin, daß man dem Organismus die Abwehrstoffe in fertig gebildetem Zustande zuführt. In praktischer Hinsicht besteht ein wichtiger Unterschied zwischen diesen beiden Arten von Immunität. Die aktive Form, die auf Substanzen, welche der Kranke selber produzieren muß, beruht, wird erst nach einer gewissen Zeit erlangt, wird aber, als eine vom Organismus erworbene Fertigkeit lange bewahrt (viele Infektionskrankheiten hinterlassen bekanntlich lebenslängliche Immunität). Im Gegensatz hierzu tritt die passive Immunität gleich ein, dauert aber gewöhnlich nur kurze Zeit, da der eingeführte, von einem andern Organismus hervorgebrachte Stoff sich wie ein fremder Körper verhält, der bald ausgeschieden wird oder auf andere Weise verschwindet.

Die Immunisierungsprozesse sind von streng spezifischer Natur. Diphtherieantitoxin bindet nur Diphtherietoxin, Tetanusantitoxin

nur Tetanustoxin usw. Ein bestimmtes Serum kann folglich nur gegen eine einzige bestimmte Krankheit wirksam sein (Ausnahmen s. S. 556).

2. Diphtherieserum.

Das Ziel der Serumbehandlung bei Diphtherie ist, **passive Giftimmunität** hervorzubringen.

Das Diphtherieserum wird von Pferden gewonnen, die aktiv durch subkutane Injektionen von „Diphtheriegift", d. h. Diphtheriekulturen, deren Bazillen abgetötet sind, immunisiert werden. Anfangs injiziert man Dosen, die so klein sind, daß das Tier nicht ernstlich erkrankt, sondern nur mit der Produktion von einer gewissen Menge Antitoxin reagiert. Wenn dies geschehen ist, werden etwas größere Dosen vertragen, die mit der Bildung von mehr Antitoxin beantwortet werden. In dieser Weise wird fortgefahren, bis das Tier den höchsten Immunitätsgrad, der es gegen enorme Dosen des Giftes beschützt, erreicht hat. Nach einigen Monaten ist eine genügende Immunität erreicht und das Blutserum des Pferdes enthält große Mengen von Antitoxin, mit welchem die Intoxikation bei Menschen, die von Diphtherie befallen sind, bekämpft werden kann. Zu diesem Zwecke entnimmt man vermittelst Aderlaß dem Tier Blut aus der Jugularvene, isoliert das Serum und setzt ihm als Konservierungsmittel Phenol oder Trikresol zu. Für die praktische Anwendung muß der Antitoxingehalt bekannt sein. Dieser wird durch Versuche an Meerschweinchen bestimmt, und als Immunisierungseinheit (I. E.) bezeichnet man die Menge, die gerade ausreicht, eine bestimmte Giftmenge („Test-Dose") zu neutralisieren. Aus gleich zu erörternden Rücksichten (Nebenwirkungen, Anaphylaxie) ist man jetzt bestrebt, möglichst antitoxinreiche Sera herzustellen. Zu diesem Zwecke sind sowohl sehr giftige Kulturen als auch geeignete Tiere erforderlich, denn nicht alle Pferde lassen sich gleich gut immunisieren.

Wirkungen und Anwendung. Die Serumbehandlung, wie sie v. Behring (1893) bei der Diphtherie eingeführt hat, bildet einen der großen Marksteine in der Geschichte der Medizin, weil sie einerseits entschieden die Sterblichkeit bei einer der gefährlichsten Infektionskrankheiten vermindert hat, und andererseits, weil sie ein therapeutisches Prinzip von außerordentlicher Tragweite repräsentiert. Die Serumbehandlung hat großen Einfluß sowohl auf die Allgemeinintoxikation wie auch auf den lokalen Prozeß. Sofern der Kranke eine genügende Menge Antitoxin erhalten hat, fällt die Temperatur, und das ganze Befinden bessert sich schon 12—24 Stunden nach der Injektion. Gleichzeitig damit wird der Belag weniger zu-

sammenhängend, nimmt eine gelbliche Farbe an, beginnt unter Bildung einer Demarkationslinie sich an den Kanten zu lockern und wird meist am 4. oder 5. Tage vollständig abgestoßen. Ebenso wie die Rachendiphtherie wird die Diphtherie im Larynx und an andern Stellen, z. B. im Auge, beeinflußt. Auch für tracheotomierte Patienten stellen sich die Aussichten besser als früher, und es zeigt sich bei den mit Serum behandelten Kranken nie ein diphtherischer Belag auf der Tracheotomiewunde, eine früher sehr häufige und gefürchtete Komplikation, die z. T. mit für die schlechten Resultate der Operation verantwortlich war.

Die Prognose der unkomplizierten Diphtherie scheint sich wesentlich danach zu richten, wie bald mit der Serumbehandlung begonnen wird. Von 857 Patienten eines Lazaretts in Oslo starben von denen, die schon am 1. Tage mit Serum behandelt wurden, 0 %, von denen die am 2. Tage Serum erhielten, 1,5 %, am 3. Tage etwa 6 %, 4. Tage etwa 8 %, 5. Tage etwa 14 %, 6. Tage etwa 21 %. Auch vor Einführung der Serumbehandlung war es bekannt, daß Fälle, die erst am 5., 6. Tage oder noch später in Behandlung kommen, eine schlechtere Prognose geben (weil es hauptsächlich die schwereren Fälle sind, die bei so weit fortgeschrittener Erkrankung eingeliefert werden), aber die Differenzen waren bei weitem nicht so groß, wie die, welche man jetzt sieht. Die Ursache für diesen auffallenden Unterschied im Erfolg bei früh einsetzender und später erfolgender Serumbehandlung muß darin gesucht werden, daß, wie im vorigen Kapitel auseinandergesetzt ist, nur das freie Toxin leicht vom Antitoxin gebunden wird. Wenn das Toxin an die Zellen fixiert ist, was sehr rasch erfolgt, wird es nur schwer auch mit Hilfe eines großen Antitoxinüberschusses wieder losgerissen, und schließlich tritt ein Stadium ein, wo letale Giftmengen fest an die Zellen gebunden und der Einwirkung des Antitoxins entzogen sind. Wie wichtig eine frühe Behandlung ist, wird am besten durch Tierversuche von Dönitz illustriert, der Kaninchen große Mengen, z. B. das 15fache der letalen Dosis, direkt ins Blut injizierte. Ist das Toxin in so enormen Mengen vorhanden, so werden große Quantitäten nicht wie bei der menschlichen Diphtherie im Laufe von Tagen, sondern im Laufe von Minuten von den Zellen gebunden, und es läßt sich von Minute zu Minute beobachten, wie die Antitoxinmengen gesteigert werden müssen, um das Tier zu retten, bis schließlich ein kritischer Zeitpunkt eintritt, wo auch die größten Dosen unwirksam werden.

Jeder frische Fall von Diphtherie ist mit Serum zu behandeln, und die Dosen müssen reichlich sein. Nach allem, was eben über die Fixation des Giftes an die Zellen gesagt ist, wird man leicht einsehen,

daß die letztere Forderung ganz besonders für schwerere Fälle gilt, die erst später zur Behandlung kommen, und bei denen man das Alter der Krankheit (den Anfangstag) nicht kennt. Man kann ohne Risiko große Dosen geben, denn das Antitoxin ist nicht giftig. Die in 6—12% der mit Serum behandelten Fälle eintretende „*Serumkrankheit*", die sich nach etwa 10 Tagen einstellt und in Exanthemen (Urticaria, Erytheme), Fieber und Gelenkschmerzen besteht, kann unangenehm sein, ist aber nicht gefährlich und wird nicht durch das Antitoxin, sondern durch das fremde Serum hervorgerufen, denn man beobachtet dieselben Symptome auch nach Injektionen von Blutserum, das von nichtimmunisierten Pferden stammt. Bei wiederholten Injektionen kann sich *Überempfindlichkeit* oder *Anaphylaxie* einstellen. Dieser Zustand entwickelt sich erst nach etwa 10 Tagen und kommt also nicht in Betracht, wenn erste und zweite Injektion in kürzerer Frist aufeinander folgen, er hält aber sehr lange, vielleicht das ganze Leben hindurch, an. Bei Tieren kann sich die Überempfindlichkeit in sehr gefährlichen Formen äußern, z. B. Gefäßlähmung, Bronchialkrämpfe mit Atemstillstand (anaphylaktischer Schock). Dies gehört beim Menschen zu den größten Seltenheiten und gilt hauptsächlich von intravenösen Injektionen, die nicht bei früher mit Serum behandelten Patienten angewendet werden dürfen. Die Behandlung besteht in subkutanen Injektionen von Adrenalin oder Atropin, um den Bronchialkrampf zu lösen. Bei der gewöhnlichen intramuskulären Applikation hat die Anaphylaxie geringe Bedeutung. Wo es nicht eilt (leichte Fälle), kann man erst eine kleine Dosis vorausschicken, die im Laufe von wenigen Stunden den entgegengesetzten Zustand „Antianaphylaxie" hervorbringt. Bei Individuen, die an angeborner Überempfindlichkeit leiden (Übelbefinden, Asthmaanfälle beim Fahren im offenen Wagen oder beim Aufenthalt im Pferdestall) kann das gewöhnliche Diphtherieserum ernste Schocksymptome hervorrufen; in solchen Fällen dürfen keine intravenösen Injektionen angewandt werden, man kann Rinder- oder Hammelserum anwenden, das indessen nur einen geringen Antitoxingehalt hat. Auch Heufieberpatienten müssen mit Vorsicht behandelt werden.

Auch als *prophylaktisches* Mittel ist das Diphtherieserum wirksam und kann unter Verhältnissen indiziert sein, wo sich eine Isolation schwer durchführen läßt. Die Dauer der Immunität beträgt, soviel man weiß, nur 3—4 Wochen.

Es ist wichtig, daran zu erinnern, daß die Serumbehandlung nicht von der Verpflichtung befreit, die üblichen Maßregeln gegen die Verbreitung der Ansteckung zu treffen, denn das antitoxische Diphtherieserum beschützt nur gegen das Toxin der Diphtheriebazillen, ohne

die Bazillen selber zu töten. Die serumbehandelten Individuen können daher sehr wohl Bazillen in Nase und Rachen beherbergen und die Ansteckung weitertragen.

Bei *Hämophilie* sieht man oft Blutungen nach Injektion von Diphtherieserum zum Stehen kommen; man erklärt dies so, daß dem Blut gerinnungsbeförderndes Ferment zugeführt werde. Man kann also auch anderes Serum verwenden, aber Diphtherieserum ist in der Regel leicht zu beschaffen.

Präparate und Dosen.

Serum antidiphthericum, Diphtherieserum. Klare oder einen nur unbedeutenden Niederschlag enthaltende Flüssigkeit, die nach dem zugesetzten Konservierungsmittel (Phenol oder Trikresol) riecht. Die Zahl der Immunisierungseinheiten (I.-E.) soll auf dem Glase angegeben sein; Serum, das stark getrübt ist, ist nicht zu brauchen. *Intramuskulär* in leichteren Fällen bei Kindern am 1. und 2. Krankheitstag 1500—3000 I.-E., bei Erwachsenen 3000 bis 6000 I.-E.; wenn keine entschiedene Besserung eingetreten ist, nach 12—24 Stunden dieselbe Dosis; in schweren Fällen 16000—20000 I.-E. oder mehr, am besten *intravenös*. Wenn man hohe Dosen gibt, soll man ein antitoxinreiches Serum wählen, um nicht allzu große Mengen des fremden Serums zuzuführen. Prophylaktische Dose: 1000 I.-E.

Serum antidiphthericum siccum, festes Diphtherieserum, 1 g enthält mindestens 5000 I.-E. Wird dargestellt, indem man das flüssige Serum im luftleeren Raum eindampft. Gelbe, durchsichtige Lamellen oder gelblichweißes Pulver, das hermetisch verschlossen und gegen Licht geschützt aufbewahrt, unbegrenzte Haltbarkeit besitzen soll. Wird in sterilisiertem Wasser gelöst und *subkutan* injiziert in Dosen, die den beim vorhergehenden Präparat angegebenen entsprechen. Da sich das trockene Serum sehr langsam löst, erfordern die Vorbereitungen zur Injektion geraume Zeit.

3. Tetanusserum.

Die Herstellung erfolgt durch Immunisierung von Pferden in ähnlicher Weise, wie sie für das Diphtherieserum beschrieben ist.

Auch Tetanusserum verursacht *passive Giftimmunität,* unterscheidet sich aber in praktischer Hinsicht vom Diphtherieserum dadurch, daß sein kurativer Wert viel geringer ist. Es werden einzelne Fälle beschrieben, wo die Behandlung dem Tod verfallene Patienten gerettet haben soll, aber meistens scheint das subkutan oder intravenös eingeführte Serum dem einmal ausgesprochenen Tetanus gegenüber wirkungslos zu sein. Die Ursache dafür ist nach Untersuchungen von Meyer und Ransom folgende: Das Tetanustoxin wird dem Zentralnervensystem nicht auf dem Blut- oder Lymphwege, sondern durch die Nervenstämme zugeführt, während das Antitoxin den gewöhnlichen Weg durch die Blutbahn geht. Antitoxin und Toxin

treffen sich also nicht und können sich folglich nicht miteinander verbinden. Sollte die Serumtherapie erfolgreich sein, so müßte sie eingeleitet werden, solange das Gift noch erreichbar ist. Dies läßt sich beim Tetanus schwer erreichen, weil die Krankheit erst diagnostiziert werden kann, wenn Krämpfe auftreten, und dann ist das Gift bereits von den Nervenzellen aufgenommen. Schädliche Folgen hat die Serumbehandlung indessen nicht und kann immerhin versucht werden. Etwas bessere Resultate sind in der letzten Zeit durch intraspinale Injektionen erzielt worden; auch lokale Anwendung auf die Wunde und endoneurale Injektionen hat man versucht.

In prophylaktischer Hinsicht ist das Tetanusserum dagegen sehr wirksam. Es läßt sich leicht am Tierversuch zeigen, daß eine Antitoxininjektion gegen eine nachfolgende Injektion von Tetanusgift Schutz gewährt, und klinische Erfahrungen gehen in derselben Richtung. So hörte in einer Gebäranstalt in Prag eine Tetanusepidemie, die sich durch Desinfektionsmaßregeln nicht unterdrücken ließ, mit einem Schlag auf, als die Präventivbehandlung mit Serum eingeführt wurde. Unter solchen Verhältnissen und bei verdächtigen Verletzungen, z. B. durch Nägel oder Holzsplitter, die mit Erde oder Straßenstaub verunreinigt sind, sind daher prophylaktische Injektionen von Tetanusserum am Platze.

Präparate und Dosen.

Serum antitetanicum, Tetanusserum, kommt wie das Diphtherieserum in flüssiger und fester Form in den Handel. *Subkutan, intravenös* oder besser *subdural,* nachdem man 10—50 ccm Spinalflüssigkeit hat abfließen lassen, 100 bis 200 I.-E. Die Injektionen werden jeden Tag wiederholt (die subduralen sind. falls Krämpfe auftreten, in Narkose vorzunehmen), bis Besserung eintritt. Man empfiehlt auch viel größere Dosen, z. B. 2000—10000 I.-E. tägl., und wendet dabei gleichzeitig die verschiedenen Applikationsarten an.

Serum antetanicum siccum, das Pulver wird auf die Wunde gebracht.

4. Andere Serumarten.

Verschiedene antibakterielle Sera erhält man, wenn man Pferde nicht mit einem einzelnen, sondern mit einer ganzen Reihe verschiedener Streptokokkenarten oder -stämme behandelt. Solche Präparate heißen „*polyvalente*“ *Streptokokkensera* und werden bei Krankheiten angewandt, als deren Erreger man Streptokokken betrachtet, ohne daß man die spezielle Art kennt, z. B. Erysipel, Gelenkrheumatismus, Phlegmone. Sie haben in der Praxis keinen rechten Eingang gefunden. Zu den der Hauptsache nach baktericiden Seren gehören auch verschiedene *Meningokokkensera,* die man durch Immunisierung von Pferden mit Meningokokkenkulturen gewinnt. Wird intralumbal angewandt; man läßt 20—30 ccm Spinalflüssigkeit ausfließen und injiziert darauf ungefähr 20 ccm auf 38° erwärmtes Serum. Dies wird, wenn notwendig, jeden oder jeden zweiten

Tag wiederholt. Mehrere Autoren teilen mit, daß diese Behandlung die Mortalität auf 20%, gegen früher 70—80%, herabgedrückt habe. Im Jahre 1924 stellten George und Gladys Dick durch Immunisierung von Pferden mit Scarlatinastreptokokken ein antitoxisches Serum her, von dem indes große Dosen anzuwenden waren. Jetzt wird meist ein konzentriertes Serum gebraucht (bei dem die Gefahr von Serumkrankheit oder anaphylaktischen Symptomen geringer ist). Dosis: Einmalige intramuskuläre Injektion von 10 ccm; in von vornherein schweren toxischen Fällen gleichzeitig 10 ccm intravenös. Es wird von ausgezeichneten Resultaten berichtet.

Schlangengiftserum. Die Schlangengifte weisen viele Ähnlichkeiten mit den Bakteriengiften auf. Beide Arten von Giften sind amorphe, in chemischer Hinsicht wenig bekannte Substanzen, sie sind in unendlich kleinen Dosen wirksam, verlieren ihre Wirksamkeit beim Erhitzen, und endlich regt auch das Schlangengift die Bildung von „Antikörpern" an, ein Verhalten, das von Calmette nachgewiesen und für die Serumbehandlung von Schlangenbissen nutzbar gemacht worden ist. Man gewinnt das Serum von Pferden, die mit Schlangengift immunisiert sind, dessen Giftigkeit anfangs durch Zusatz von unterchlorigsaurem Natrium stark abgeschwächt ist. Die Dosen von Calmettes *Serum antivenimeux* (gegen Kreuzotterbiß) betragen für Erwachsene 20 ccm, für Kinder 10 ccm; in sehr gefährlichen Fällen verdoppelt man die Dosen. Polyvalente Schlangengifte haben große Bedeutung in den Tropen gewonnen.

Heufieberserum (Pollantin). Das Heufieber soll nach Dunbar seine Entstehung einem in den Pollenkörnern vieler Pflanzen vorkommenden Toxin verdanken. Durch Immunisierung von Pferden gewinnt man ein Serum, welches das entsprechende Antitoxin enthält. Das flüssige Serum wird mehrmals täglich ins Auge (1 Tropfen) und die Nasenöffnungen (2 Tropfen) eingeträufelt; von dem trocknen, durch Eindampfen gewonnenen Präparat bringt man mit einem Pinsel oder Pulverbläser ein linsengroßes Quantum in Auge und Nase; man soll damit eine lokale Immunität erzielen, die kürzere (einige Stunden) oder längere Zeit dauert. Die Behandlung hat sich nicht in allen Fällen als wirksam erwiesen.

5. Tuberkulin.

Das Mittel, das jetzt häufig als „Alttuberkulin" bezeichnet wird, wird hergestellt, indem man wachsende, einige Wochen alte Tuberkelbazillenkulturen durch einstündiges Kochen in glyzerinhaltiger Bouillon sterilisiert, das Gemisch darauf auf $^1/_{10}$ des ursprünglichen Volums eindampft und es zuletzt durch Filtration von den toten Bakterienleibern befreit. Das Filtrat wird Tuberkulin genannt; es enthält etwa 40 % Glyzerin, das sich beim Eindampfen nicht verflüchtigt und als Konservierungsmittel dient, und alle die Bakterienbestandteile und -stoffwechselprodukte, die in Glyzerin und Wasser löslich sind.

Das Tuberkulin enthält unbekannte Körper von enormer Wirksamkeit und hat die Eigenschaft, mit viel größerer Intensität auf tuberkulöse Tiere und Menschen zu wirken, als auf gesunde. Während ein gesundes Meerschweinchen durch eine Injektion von $^1/_2$ bis 1 ccm Tuberkulin nicht affiziert wird, genügen 0,1—0,15 ccm, um

tuberkulöse Tiere binnen 24—48 Stunden mit Sicherheit zu töten. Der tuberkulöse Mensch ist noch weit empfindlicher, so daß schon $^{1}/_{10000}$—$^{1}/_{100}$ ccm eine charakteristische *Reaktion* sowohl allgemeiner wie lokaler Natur hervorrufen kann. (Wie klein diese Dosen sind, und wie ungeheuer giftig der wirksame Stoff sein muß, kann man sich klar machen, wenn man bedenkt, daß dieser wirksame Bestandteil sicherlich nur einen sehr kleinen Bruchteil des Tuberkulins ausmacht, das hauptsächlich aus Wasser, Glyzerin und festen Stoffen der Bouillon besteht.)

Die *Allgemeinreaktion* äußert sich in Fieber von 38—41°, das meist mit einem Schüttelfrost beginnt, Gliederschmerzen, großer Mattigkeit, Hustenneigung, häufig in Übelkeit und Erbrechen, in seltenen Fällen in Ikterus und rubeolaähnlichem Exanthem. Diese Symptome beginnen 4—5 Stunden nach der Injektion und dauern 12—15 Stunden.

Die *lokale Reaktion* (*Herdreaktion*), die ebenfalls ein paar Stunden nach der Injektion beginnt, kann man bei Lupus direkt wahrnehmen: die erkrankte Partie wird rot, feucht und prominent; nach 2—3 Tagen nimmt die Schwellung ab, und die lupösen Partien bedecken sich mit Krusten, die sich nach einigen Tagen mitsamt dem kranken Gewebe und seinen Bazillen abstoßen und eine rosenrote, glatte Narbe hinterlassen. Derselbe Prozeß geht an allen Stellen vor sich, wo sich Tuberkelbazillen finden, in den Lymphdrüsen, im Knochengewebe, in den Gelenken und den Lungen; am letztgenannten Ort verrät er sich durch feuchte Rasselgeräusche und vermehrte Expektoration.

Leider wurden die hochgespannten Erwartungen bezüglich der therapeutischen Wirkung des Tuberkulins beim Menschen enttäuscht. Nach sorgfältiger Prüfung ist es von den meisten beiseite gelegt worden; nur wenige halten noch am Tuberkulin fest, wenden es aber nur gegen die beginnende Krankheit bei fieberfreien oder nahezu fieberfreien Patienten in so kleinen Dosen an, daß sich keine Reaktion bemerkbar macht. Man fürchtet, daß größere Dosen, indem sie ödematöse Erweichung der tuberkulösen Herde hervorrufen, die Bazillen mobilisieren und so den Anstoß zu einer Allgemeininfektion geben könnten.

In der Veterinärmedizin hat das Tuberkulin eine außerordentliche Bedeutung als *Diagnostikum für latente Tuberkulose beim Rind* erlangt.

Auch beim Menschen wandte man eine Zeitlang Tuberkulininjektionen als diagnostisches Hilfsmittel an, hat sie aber wegen ihrer zweischneidigen Wirkung wieder aufgegeben. Später ist die diagnostische Anwendung in einer modifizierten Form, nämlich als v. Pirquets „Hautreaktion“ sehr allgemein geworden. Man impft mit verdünntem Tuberkulin wie mit Kälberlymphe. Bei Tuberkulösen soll sich nach ungefähr 3 Stunden an den infizierten Schnitten

Rötung zeigen, nach 12—14 Stunden eine kleine Papel, ein Bläschen oder ein Ausschlag, der Ähnlichkeit mit Herpes tonsurans hat und mit Abschuppung endet, entwickeln. Nach 48 Stunden ist die Reaktion fieberlos abgelaufen. Selten sieht man verzögerte Reaktion, die erst nach ein paar Tagen beginnt und einige Wochen dauert. Als klinisches Diagnostikum ist die Hauptprobe eigentlich zu fein, da sie einen positiven Ausfall ergibt, sobald Tuberkelbazillen zugegen gewesen sind (und Überempfindlichkeit gegen Tuberkulin erzeugt haben). Sie zeigt also nicht nur die ,,aktive" Tuberkulose, sondern auch längst abgeheilte Prozesse an und ist daher bei fast allen Personen über 15 Jahr positiv. Praktische Bedeutung hat die Probe bei kleinen Kindern.

Im Jahre 1897 trat Koch mit einem neuen Tuberkulin (T. R.) hervor. Dies wird aus virulenten Kulturen dargestellt, die eingetrocknet, pulverisiert und darauf mit Wasser zentrifugiert werden. Von den zwei Schichten, die sich dabei bilden, enthält die oberste (T. O.) die wasserlöslichen Bestandteile der Bakterien und entspricht in ihrer Wirkung ungefähr dem Alttuberkulin; die unterste oder der Rest (T. R.) enthält den ungelösten Teil der Bakterienleiber, der durch Glyzerinzusatz konserviert wird. Mit diesem Präparat gelang es, Tiere zu immunisieren, so daß sie Injektionen von virulenten Kulturen überstanden. Kochs Absicht war, mit dem T. R. die giftigen Bakterienleiber selber einzuführen, damit sie beim Menschen eine aktive Immunität erzeugten. In der Praxis hat sich das Neutuberkulin indessen nicht bewährt.

Präparate.

Tuberculinum Kochi, Alt-Tuberkulin. Braune, klare, dickflüssige Flüssigkeit, die zum Gebrauch mit $^1/_2$proz. Karbolsäurelösung verdünnt wird. Anfangsdosis *subkutan* $^1/_{1000}$ mg.

Ektebin (Moro) ist eine Salbe, die außer Tuberkulin abgetötete Tuberkelbazillenleiber enthält. Die Absicht ist, in schonender Weise, d. h. ohne Herdreaktionen, von der Haut aus zu immunisieren.

Der *Ponndorfsche Impfstoff* enthält (Präp. A) die löslichen und unlöslichen Antigene der Bazillen, ein anderes Präparat (B) auch Antigene von den ,,Erregern der tuberkulösen Mischinfektion".

Das *Friedmannsche Tuberkulosemittel* besteht aus lebenden, für den Menschen avirulenten Schildkrötentuberkelbazillen. Sein Wert ist sehr umstritten.

Anhang: *Andere Bakterien und Bakterienprodukte. Vakzinen.*

Die aktive Immunisierung (Vakzination) kommt hauptsächlich zu prophylaktischen Zwecken in Anwendung; sie kann mit lebenden oder abgeschwächten oder abgetöteten Mikroben oder mit deren Toxinen vorgenommen werden.

Das klassische Beispiel einer aktiven Immunisierung ist die von Jenner 1796 eingeführte Vakzination gegen *Variola.* Der Impfstoff ist Kuhlymphe, die die noch unbekannten Mikroorganismen enthält, welche bei der Tierpassage so verändert werden, daß sie beim Menschen nur eine leichte Krankheit und eine mehrjährige Immunität hervorbringen.

Lyssa. Die Pasteursche Behandlung besteht in Impfung mit dem getrockneten Rückenmark von mit dem Rabiesvirus infizierten Kaninchen (abgeschwächte Mikroben). Die Behandlung kann die bereits infizierten Individuen schützen, weil die Inkubationszeit sehr lang ist (einige Wochen oder Monate).

Prophylaktisch gegen Cholera, Typhus und Paratyphus verwendet man Aufschwemmungen von den durch Erhitzen oder antiseptische Mittel getöteten Bazillen. Typhus- und Paratyphusvakzine hat man auch als Heilmittel während

der Krankheit selbst versucht, teils *subkutan*, teils *intravenös*; bei der letztgenannten Anwendungsart braucht man kleinere Dosen, da die Reaktion stürmisch sein kann (hohe Temperatursteigerung, Kollaps).

Die Wrightschen Vakzinen sind durch Erwärmen getötete Bakterienaufschwemmungen, die wenn möglich aus den eignen Bakterien des betreffenden Patienten gezüchtet sein sollen (*autogene Vakzine*). Die Absicht ist, Stämme zu erhalten, die Antistoffe erzeugen, welche speziell auf die Stämme, die der Patient selber beherbergt, einwirken. Dahin gehören *Staphylokokkenvakzine*, die man mit Erfolg bei Furunkulose und andern chronischen Staphylokokkenkrankheiten angewandt hat. Ferner *Kolivakzine* (Bact. coli commune); soll günstig bei Koliinfektion der Harnwege (Pyelitis) wirken. Außerdem stellt man jetzt, namentlich in England und Amerika, bei den verschiedensten Krankheiten eine große Anzahl polyvalenter Vakzine her, deren genauere Erörterung Spezialwerken überlassen bleibt.

In Indien ist die aktive Immunisierung gegen *Pest* in großem Maßstabe ausgeübt. Es werden abgetötete Pestbouillonkulturen subkutan injiziert, die die giftigen Bakterienleiber enthalten: nach den Injektionen tritt Fieber von 39—40° ein und eine beträchtliche Allgemeininfektion, die im Laufe von 24 Stunden weicht, nach welcher Zeit die Immunität bereits entwickelt sein soll. Nach nur einmaliger Injektion ist die Immunität indes nicht sicher, aber die Krankheit verläuft jedenfalls viel leichter als sonst.

Arthigon ist eine aus Gonokokken bereitete Vakzine, die in 1 ccm 20 Millionen Keime enthält. Soll günstig wirken bei gonorrhoischer Epididymitis und Gelenkentzündung ohne die Urethralentzündung zu beeinflussen. Anfangsdosis: *intramuskulär* 0,5 ccm.

Nastin ist ein aus einem bei Leprösen gefundenen säurefesten Bakterium, Streptothrix leproides, dargestelltes Fett. Man nimmt an, daß es eine ähnliche Fettart im Leprabazillus beeinflußt und dadurch dessen Wirksamkeit schwächt. Scheint bei beginnender Lepra von Nutzen zu sein. Wird angewandt als Verbindung mit Benzoylchlorid (Nastin-B.), subkutan $^1/_2$—1 Spritze einer 1proz. Lösung in Olivenöl.

Pyocyanase. Wenn Kulturen von Bac. pyocyaneus, dem Erreger der blaugrünen Farbe, die der Eiter bisweilen annimmt, lange stehen, so werden sie schließlich durch ein von den Bazillen abgesondertes bakteriolytisches Enzym aufgelöst. Dieses wirkt auch auf andere Bakterien auflösend und ist u. a. zur Lokalbehandlung der Diphtherie empfohlen worden; gleichzeitige Serumbehandlung darf nicht versäumt werden.

6. Unspezifische Therapie.

In dem Abschnitt „Allgemeine Bemerkungen" (S. 550) wurden der Einfachheit halber nur Bakterien und Bakterientoxine erwähnt. Tatsächlich repräsentiert die Bildung von antitoxischen und bakteriziden Stoffen nur einen speziellen Fall einer allgemeinen Reaktion des Organismus auf fremde Körper von eiweißartigem Charakter. Abgesehen von Mikroben und deren Giften rufen auch fremde Blutkörperchen und andere Zellen, fremdes Serum, Milch, Sperma, Schlangen- und Insektengifte, Ricin und verwandte Körper (s. S. 321),

die Pollenkörner vieler Pflanzen usw. die Bildung spezifischer „*Antikörper*“ hervor. Substanzen, die solche hervorrufen, werden mit dem gemeinsamen Namen „*Antigene*“ bezeichnet. Der Prozeß ist von mehr oder weniger starken Krankheitssymptomen, Fieber, Gliederschmerzen, Leukocytose begleitet. Dazu tritt die lokale Reaktion, die im Aufflammen vorhandener chronischer Entzündungen besteht. In den Lungen kann sich diese in Rasselgeräuschen und vermehrter Expektoration äußern, in den Gelenken in Hyperämie, Exsudat, gesteigerter Empfindlichkeit und Schmerzen bei Bewegungen.

Dieselben Symptome sieht man bei parenteraler Zufuhr vieler anderer Fremdkörper, wie Kolloide, Metalle, Schwefel, große Mengen Kochsalzlösung (Kochsalzfieber s. S. 350), destilliertes Wasser usw. Man nimmt an, daß auch solche Injektionen eine indirekte Proteïnkörperbehandlung darstellen, indem sie Zell- und Eiweißzerfall hervorrufen. Dadurch kommt es zum Auftreten von Proteinsubstanzen oder Abbauprodukten, die sich „körperfremd“ verhalten.

Die genannten Reaktionen können sowohl bei infektiösen, wie bei andern Krankheiten von Vorteil sein. Wenn Fieber usw. vorüber sind, bessert sich oft das Allgemeinbefinden, das Körpergewicht hebt sich und durch den Übergang von chronischer zu akuter Entzündung wird nicht selten Besserung oder Heilung eingeleitet (Reiztherapie, Heilentzündung, Bier). Das gleiche sieht man bekanntlich oft bei physikalischer Therapie, z. B. Badekuren.

Die Grundlage für diese Wirkungen sucht Weichardt in einer durch fremde Eiweißstoffe oder durch Spaltprodukte, die im Körper entstehen, herbeigeführte Aktivierung der Zellfunktionen oder Umstimmung der Zellen, so daß diese auf Reize reagieren, die sie vorher wenig oder garnicht beeinflußten (Protoplasmaaktivierung, omnicelluläre Leistungssteigerung). Es sind auch andere Theorien aufgestellt und andere Namen eingeführt worden, z. B. Kolloidtherapie. Die Bezeichnung „Unspezifische Therapie“ hat am meisten Anklang gefunden und hat den Vorteil, nicht an eine bestimmte Hypothese geknüpft zu sein.

Als einen Vorläufer, wenn auch von andern Voraussetzungen ausgehend, kann man die früher gebräuchliche Transfusion von Tierblut betrachten. Man ging davon aus, daß die fremden Blutkörperchen beim Menschen fortfahren würden zu leben und zu fungieren. Selbst nachdem es sich herausgestellt hatte, daß dies nicht der Fall war, behielt die Transfusion doch Verteidiger, die behaupteten, wenn die ersten Beschwerden, Fieber usw. vorüber wären, käme es oft zu Besserung des Allgemeinbefindens, erhöhtem Appetit und Zunahme des Körpergewichts.

Indikationen. Die unspezifische Therapie befindet sich noch im Versuchsstadium. Bestimmte, wohlabgegrenzte Indikationen auf-

zustellen, ist daher zur Zeit nicht möglich. Nach den bisherigen Darlegungen wird man verstehen, daß die neue Behandlung bei den verschiedensten Krankheiten versucht worden ist, bei *akuten und chronischen Infektionen* (vermehrte Bildung von Antikörpern), bei allen möglichen kachektischen Zuständen (Tuberkulose, Chlorose und andern Anämien, Unterernährung, atrophischen Zuständen bei Säuglingen) und bei chronischen Entzündungen. Die besten Erfolge scheint man erzielt zu haben bei *chronischen Gelenkerkrankungen* (Rheumatismus, Tuberkulose, Gonorrhöe); auch bei Adnexerkrankungen, chronischen Ekzemen, Ischias und andern Neuralgien wird von guter Wirkung berichtet.

Präparate.

Am häufigsten werden Milch und Milchpräparate gebraucht. Das einfachste und nach der Ansicht vieler beste Mittel ist *Magermilch* oder *zentrifugierte Milch*, die durch kurzes Kochen im Reagensglas sterilisiert wird. Davon werden 0,5—2 ccm *intravenös* oder 2—10 ccm *intramuskulär* jeden Tag oder mehrmals wöchentlich injiziert.

Vielgebraucht ist auch *Caseosan*, gelöstes Kaseïn in sterilen Ampullen, 1 ccm = 0,05 Kaseïn; *intravenös* $^1/_4$—$^1/_2$ ccm, steigend bis 1 ccm 2—3mal wöchentlich *intramuskulär* $^1/_2$—1 ccm.

Das am leichtesten zugängliche Serum ist Diphtherieserum, 1—5 ccm *intramuskulär*.

Außer diesen gibt es noch eine Fülle anderer Präparate: *Albusol*, *Aolan*, Milcheiweiß. *Xifalmilch*, entfettete Milch mit Zusatz von Bakterieneiweiß. *Hypertherman*, Milch mit Zusatz von Bact. coli bovinum. *Yatrenkaseïn*, Kombination von Yatren (S. 421) und Kaseïn. *Phlogetan*, Abbauprodukt von Nukleoproteïden. *Sanarthrit*, Knorpelextrakt, dem besondere Wirkungen bei Knorpelerkrankungen zugeschrieben werden. *Vaccineurin*, Autolysat von Bac. prodigiosus und Staphylokokken. *Novoprotin*, kristallisiertes Pflanzeneiweiß.

Von nicht eiweißartigen Körpern mögen genannt sein: *Kolloide Metalle*, Schwefel (S. 376), *Terpentinöl*. Spiethoff empfiehlt Alkohol als bequemes und reinliches Mittel: 0,1—0,3 ccm Alc. abs. auf 1 ccm mit Wasser aufgefüllt, Injektion in die Gesäßmuskulatur 2—3mal wöchentlich.

Berichtigungen und Zusätze.

Seite 105, Zeile 2 von unten, lies Anwendung anstatt Wirkung.

Seite 135, Zeile 2 von unten, lies ferox anstatt ferrox.

Seite 148, Zeile 21 von unten, lies *Quillayae* anstatt *Quillaya*.

Seite 171 nach *Coraminum* einzufügen:

Cadecholum, Additionsprodukt von Kampfer an Desoxycholsäure, 15% Kampfer enthaltend. Im Handel in Tabletten zu 0,1. *Innerl.* bis 10 Tabl. täglich, für Kinder bis 6 Tabl. täglich.

Seite 263 nach Acidum phenylchinolincarbonicum einzufügen:

Atochinolum, Allylester des Atophans, blaßgelbe, in Wasser unlösliche Kristalle. Stärker harnsäurevermehrend, temperaturherabsetzend und schmerzstillend als Atophan. *Innerl.* 1,0—2,0 (4—8 Tabl.) täglich.

Sachregister.

B.

C.

D.

E.

F.

G.

H.

L.

N.

Q.

R.

T.

W.

X.

Y.

Z.

DRUCK DER
SPAMERSCHEN BUCHDRUCKEREI
IN LEIPZIG